

33


☒ Targeted Search

☒ Records for: *Derwent World Patents*



Output	Format: Full Record	Output as: Browser	<input type="button" value="display/send"/>
Modify			
select all none	Records 1 of 1 In full Format		

☐ 1. 1/19/1

004660028

WPI Acc No: 1986-163370/198626

XRAM Acc No: C86-069874

New 4-oxo-oxetanyl-ethyl ester derivs. of amino acid(s) -  
and alcohol precursors, useful as inhibitors of pancreatic lipase

Patent Assignee: HOFFMANN LA ROCHE & CO AG F (HOFF ); BARBIER P (BARB-I);  
HOFFMANN-LA ROCHE AG (HOFF ); HOFFMANN LA ROCHE LTD (HOFF ); HOFFMANN  
LA ROCHE INC (HOFF )

Inventor: BARBIER P; SCHNEIDER F; WIDMER U; WIGNER U; FERNAND S; PIERRE B;  
ULRICH W

Number of Countries: 027 Number of Patents: 024

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
EP 185359	A	19860625	EP 85116096	A	19851217	198626	B
AU 8551259	A	19860626				198633	
JP 61152663	A	19860711	JP 85285857	A	19851220	198634	
NO 8505213	A	19860714				198635	
ZA 8509575	A	19860623	ZA 859575	A	19851213	198640	
FI 8504797	A	19860622				198643	
HU 39440	T	19860929				198645	
DK 8506003	A	19860622				198701	
PT 81748	A	19861229				198706	
CN 8508888	A	19860709				198712	
ES 8708219	A	19871216	ES 550204	A	19851220	198807	
CS 8509016	A	19880715				198836	
US 4931463	A	19900605	US 87134322	A	19871217	199026	N
CA 1270837	A	19900626				199029	
IL 77338	A	19910415				199125	
ES 9100003	A	19910616				199129	
EP 185359	B	19911204				199149	
DE 3584829	G	19920116				199204	
US 5175186	A	19921229	US 85809353	A	19851216	199303	
			US 87134322	A	19871217		
			US 90495809	A	19900319		
DK 166724	B	19930705	DK 856003	A	19851220	199332	
US 5246960	A	19930921	US 85809353	A	19851216	199339	
			US 87134322	A	19871217		
			US 90495809	A	19900319		
			US 92944853	A	19920914		
FI 91403	B	19940315	FI 854797	A	19851204	199414	
PH 26291	A	19920410	PH 33205	A	19851218	199520	
KR 9508310	B1	19950727	KR 859683	A	19851221	199717	

Priority Applications (No Type Date): CH 853934 A 19850912; CH 846102 A  
19841221; US 87134322 A 19871217

Cited Patents: 1.Jnl.Ref; A3...8734; FR 2426679; JP 55087720; No-SR.Pub

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

EP 185359 A G 63  
 Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE  
 EP 185359 B  
 Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE  
 US 5175186 A 16  
 Cont of application US 85809353  
 Div ex application US 87134322  
 Div ex patent US 4931463  
 DK 166724 B  
 Previous Publ. patent DK 8506003  
 US 5246960 A 16  
 Cont of application US 85809353  
 Div ex application US 87134322  
 Div ex application US 90495809  
 Div ex patent US 4931463  
 Div ex patent US 5175186  
 Previous Publ. patent FI 8504797  
 FI 91403 B  
 Abstract (Basic): EP 185359 A

Oxetanones of formula (I) and their salts with weak acids are new:  
 R1 and R2 = 1-17C alkyl (opt. having up to 8 double or triple bonds and opt. interrupted by an O or S atom which is not alpha to an unsatd. C atom), phenyl, benzyl or -C6H4-X-C6H5, all opt. ring-substd. by 1-3 1-6C alkyl, alkoxy or alkylthio; X = O, S or (CH2)m; m = 0-3; R3 = H or 1-3C alkyl or alkanoyl; R4 = H or 1-3C alkyl; R5 = H, Ar or Ar-(1-3C) alkyl or is 1-7C alkyl, opt. interrupted by Y and/or substd. by Z; or R4 and R5 together make a 4-6 membered satd. ring; Y = O, S, NR6, CONR6 or NR6.CO; Z = OR7, SR7, NR7R8, CONR7R8 or NR7.COR8; n = 0 or 1, and if 1 then R5 = H; Ar = phenyl, opt. substd. by up to 3 R9 or ORa; R6, R7, R8 and R9 = H or 1-3C alkyl. Where R3 = HCO and R5 = isobutyl, or R3 = MeCO and R5 = carbamoylethyl and also R2 = undecyl or 2,5-undecadienyl and R1 = n-hexyl, then R4 is not H.

Also new are ethanol derivs. (III): when R1 = n -hexyl and R2 = undecyl or 2Z,5Z-undecadienyl, at least one asymmetric C atom in the ring or in beta-position to the ring has the R configuration.

USE - (I) are inhibitors of pancreatic lipase so are useful for treating or preventing obesity, hyperlipaemia, atherosclerosis and arteriosclerosis. (III) have similar activities and are also intermediates. The usual daily dose is 0.1-100 mg/kg, orally.

Dwg.0/0

EP 185359 B

Oxetanones of formula (I) and their salts with weak acids are new:  
 R1 and R2 = 1-17C alkyl (opt. having up to 8 double or triple bonds and opt. interrupted by an O or S atom which is not alpha to an unsatd. C atom), phenyl, benzyl or -C6H4-X-C6H5, all opt. ring-substd. by 1-3 1-6C alkyl, alkoxy or alkylthio; X = O, S or (CH2)m; m = 0-3; R3 = H or 1-3C alkyl or alkanoyl; R4 = H or 1-3C alkyl; R5 = H, Ar or Ar-(1-3C) alkyl or is 1-7C alkyl, opt. interrupted by Y and/or substd. by Z; or R4 and R5 together make a 4-6 membered satd. ring; Y = O, S, NR6, CONR6 or NR6.CO; Z = OR7, SR7, NR7R8, CONR7R8 or NR7.COR8; n = 0 or 1, and if 1 then R5 = H; Ar = phenyl, opt. substd. by up to 3 R9 or ORa; R6, R7, R8 and R9 = H or 1-3C alkyl. Where R3 = HCO and R5 = isobutyl, or R3 = MeCO and R5 = carbamoylethyl and also R2 = undecyl or 2,5-undecadienyl and R1 = n-hexyl, then R4 is not H.

Also new are ethanol derivs. (III): when R1 = n -hexyl and R2 = undecyl or 2Z,5Z-undecadienyl, at least one asymmetric C atom in the ring or in beta-position to the ring has the R configuration.

USE - (I) are inhibitors of pancreatic lipase so are useful for treating or preventing obesity, hyperlipaemia, atherosclerosis and arteriosclerosis. (III) have similar activities and are also intermediates. The usual daily dose is 0.1-100 mg/kg, orally. (63pp Dwg.No.0/0)

Abstract (Equivalent): US 5175186 A

Cpds. of formula (I) and their entantiomers and diastereomers are new. In (I), R1 and R2 = 1-17C alkyl which is satd. or opt. interrupted by upto 8 double or triple bonds and/or -O or -S atom present in other than the alpha-position to an unsatd. C atom; phenyl; benzyl or -C6H4-X-C6H4 ring substd. by 0-3 1-6C alkyl (O or S) 1 or 0 gps.; and X = O or S; with the proviso's that when R1 is n-hexyl and R2 is undecyl

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

or 2Z,5Z-undecadienyl, at least one of the asymmetric C-atoms present in the oxetanone ring and in beta position to the latter has R-configuration.

USE/ADVANTAGE - (I) are used to inhibit pancreas lipase and are useful agents in the treatment of obesity, hyperlipaemia, atherosclerosis and arteriosclerosis.

For oral admin., a daily dose of 0.1-100 mg/kg body wt. is typical. (Dwg.0/0)

US 4931463 A

Racemic oxetanone cpd. of formula (I), its enantiomer or diastereomer or its pharmaceutically acceptable acid addn. salts are new. In (I), R1 and R2 are each satd. 1-17C alkyl opt. interrupted by upto 8 double or triple bonds and/or opt. interrupted by O or S present in a position other than the alpha position to an unsatd. C atom, or phenyl, benzyl or -C6H4-X-C6H5 ring substd. by 0-3 1-6C alkyl- (O or S)1 or 0 gps.; X is O, S or (CH2)0-3; R3 is H, 1-3C alkyl or 1-3C alkanoyl; R4 is H or 1-3C alkyl and R5 is H, Ar or Ar-1-3C alkyl or 1-7C alkyl opt. interrupted by Y and opt. substd. by Z, or R4 and R5 form a 4- to 6-membered satd. ring; Y is O, S or N(R6), C(O)N(R6) or N(R6)C(O); Z is -O or S)-R7, -N(R7,R8), -C(O)N(R7,R8) or -N(R7)C(O)R8; n is 1 or 0, provided that R5 is H when n is 1; Ar phenyl opt. substd. by upto 3 gps. R9 or OR9 and R6, R7, R8 and R9 are each H or 1-3C alkyl, provided that R4 is other than H when R3 is formyl and R5 is isobutyl or R3 is acetyl and R5 is carbamoylmethyl and simultaneously R2 is undecyl or 2,5-undecadienyl and R1 is hexyl.

USE/ADVANTAGE - Cpd. (I) inhibit pancrease lipase and are useful agents in treating obesity, hyperlipaemia, atherosclerosis and arteriosclerosis. (17pp)e

Title Terms: NEW; OXO; ETHYL; ESTER; DERIVATIVE; AMINO; ACID; ALCOHOL; PRECURSOR; USEFUL; INHIBIT; PANCREAS; LIPASE

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): A61K-031/365; C07D-305/12; C07D-405/12

International Patent Class (Additional): A61K-031/335; A61K-031/36; C07D-005/08; C07D-303/10; C07D-309/30; C07D-407/12; C07D-207-00; C07D-305-00; C07D-405/12

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B07-A03; B12-G01B3; B12-H03; B12-J02

Chemical Fragment Codes (M2):

```
*01* F011 F012 F013 F014 F100 F410 F423 F433 G010 G011 G012 G013 G014
      G015 G016 G017 G018 G019 G100 H1 H100 H101 H102 H103 H181 H182 H183
      H201 H401 H402 H403 H441 H442 H443 H481 H498 H541 H542 H543 H581
      H582 H583 H594 H598 H599 H721 H722 H723 H724 H725 H731 H732 J0 J011
      J012 J013 J014 J2 J271 J371 J372 J5 J521 L9 L942 M111 M113 M119 M121
      M123 M129 M132 M135 M139 M141 M142 M149 M150 M210 M211 M212 M213
      M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M231 M232 M233 M240
      M262 M271 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315
      M316 M321 M322 M323 M331 M332 M333 M340 M342 M343 M349 M371 M373
      M381 M382 M383 M391 M392 M413 M510 M521 M522 M530 M531 M532 M533
      M540 M640 M650 M710 M903 P616 P731 P814 V813 00044
*02* F012 F013 F014 F100 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G016 G017 G018
      G019 G100 H4 H401 H481 H541 H542 H543 H581 H582 H594 H598 H599 H721
      H722 H723 H724 H725 H731 H732 H8 J5 J521 L9 L942 M111 M113 M119 M121
      M123 M129 M132 M135 M139 M141 M142 M149 M150 M210 M211 M212 M213
      M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M231 M232 M233 M240
      M271 M272 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321
      M322 M323 M331 M332 M333 M340 M342 M343 M373 M391 M392 M413 M510
      M521 M530 M531 M532 M533 M540 M710 M903 P616 P731 P814 V813 00044
*03* A546 C810 M411 M730 M903 Q421 00044
```

Ring Index Numbers: 00044

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

©1997-2001 The Dialog Corporation -

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**





Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 185 359 B1**

(12)

# EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(43) Veröffentlichungstag der Patentschrift: 04.12.91

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07D 305/12, C07D 309/30, C07D 407/12, A61K 31/335**

(21) Anmeldenummer: **85116096.0**

(22) Anmeldetag: **17.12.85**

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

(54) **Oxetanone.**

(30) Priorität: **21.12.84 CH 6102/84**  
**12.09.85 CH 3934/85**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**25.06.86 Patentblatt 86/26**

(45) Bekanntmachung des Hinweises auf die  
Patenterteilung:  
**04.12.91 Patentblatt 91/49**

(54) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE**

(56) Entgegenhaltungen:  
**EP-A- 0 129 748**  
**FR-A- 2 379 531**  
**FR-A- 2 426 679**

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, Band 4, Nr. 135, (C-25)(617), 20. September 1980**

(73) Patentinhaber: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**  
**Postfach 3255**  
**CH-4002 Basel(CH)**

(72) Erfinder: **Barbier, Pierre, Dr.**  
**Rue de Lattre de Tassigny 41**  
**F-68170 Rixheim(FR)**  
Erfinder: **Schneider, Fernand, Dr.**  
**Marignanostrasse 28**  
**CH-4059 Basel(CH)**  
Erfinder: **Widmer, Ulrich, Dr.**  
**Alleeeweg 13**  
**CH-4310 Rheinfelden(CH)**

(74) Vertreter: **Lederer, Franz, Dr.**  
**Lederer, Keller & Riederer Patentanwälte**  
**Lucile-Grahn-Strasse 22**  
**W-8000 München 80(DE)**

**EP 0 185 359 B1**

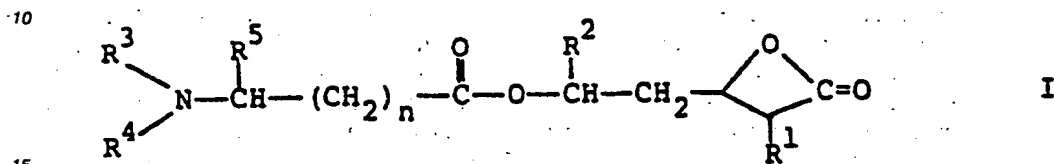
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

### Beschreibung

Aus Patent Abstracts of Japan 4 (C25)(617)(1980), FR-A-2 426 671, FR-A-2

379 531 und EP-A-0 129 748 sind Esterasehemmer bekannt, die den nachfolgend beschriebenen  
5 Oxetanonen der Formeln I und III strukturell teils nah verwandt sind. Die vorliegende Erfindung betrifft neue  
Oxetanone, Verfahren zu ihrer Herstellung, neue in diesem Verfahren verwendbare Zwischenprodukte,  
sowie Arzneimittel auf der Basis der besagten Oxetanone oder auf der Basis von Vorläufern davon.

Diese Oxetanone sind Verbindungen der Formel



worin

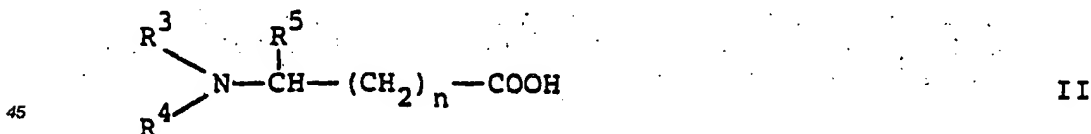
	R <sup>1</sup> und R <sup>2</sup>	gegebenenfalls durch bis zu 8 Doppel- oder Dreifachbindungen und gegebenenfalls durch ein O- oder S-Atom, das in einer anderen als der α-Stellung zu einem ungesättigten C-Atom vorliegt, unterbrochenes C <sub>1-7</sub> -Alkyl; oder durch 0 bis 3 C <sub>1-6</sub> -Alkyl-(O oder S) <sub>1</sub> oder o ringssubstituiertes Phenyl, Benzyl oder -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -X-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ,
	X	Sauerstoff, Schwefel oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>0-3</sub>
	R <sup>3</sup>	Wasserstoff, C <sub>1-3</sub> -Alkyl oder C <sub>1-3</sub> -Alkanoyl,
	R <sup>4</sup>	Wasserstoff oder C <sub>1-3</sub> -Alkyl, und
25	R <sup>5</sup>	Wasserstoff, eine Gruppe Ar oder Ar-C <sub>1-3</sub> -Alkyl oder gegebenenfalls durch Y unterbrochenes und gegebenenfalls durch Z substituiertes C <sub>1-7</sub> -Alkyl sind, oder
	R <sup>4</sup> mit R <sup>5</sup>	einen 4- bis 6-gliedrigen gesättigten Ring bildet,
	Y	Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe N(R <sup>6</sup> ), C(O)N(R <sup>5</sup> ) oder N(R <sup>5</sup> )C(O),
	Z	eine Gruppe -(O oder S)-R <sup>7</sup> , -N(R <sup>7</sup> , R <sup>8</sup> ), -C(O)N(R <sup>7</sup> , R <sup>8</sup> ) oder -N(R <sup>7</sup> )C(O)R <sup>8</sup> ,
30	n	die Zahl 1 oder 0 ist, wobei falls n die Zahl 1 ist, R <sup>5</sup> Wasserstoff ist,
	Ar	durch 0 bis 3 Gruppen R <sup>9</sup> oder OR <sup>9</sup> substituiertes Phenyl, und
	R <sup>6</sup> bis R <sup>9</sup>	Wasserstoff oder C <sub>1-3</sub> -Alkyl sind, wobei, falls R <sup>3</sup> Formyl und R <sup>5</sup> Isobutyl oder R <sup>3</sup> Acetyl und R <sup>5</sup> Carbamoylmethyl ist, und gleichzeitig R <sup>2</sup> Undecyl oder 2,5-Undecadienyl und R <sup>1</sup> n-Hexyl ist, R <sup>4</sup> eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat,

35 und Salze dieser Oxetanone mit schwachen Säuren.

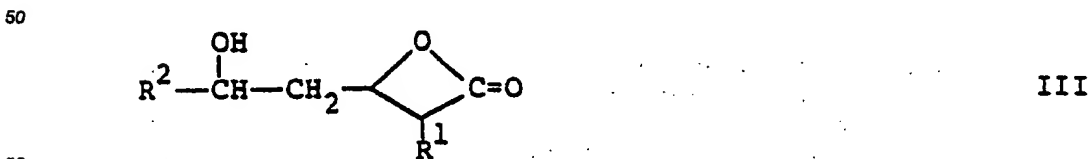
Die Oxetanone der Formel I bilden mit schwachen Säuren Salze, die ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind. Beispiele solcher Säuren sind p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure und Phosphorsäure.

Die Oxetanone der Formel I können dadurch hergestellt werden, dass man

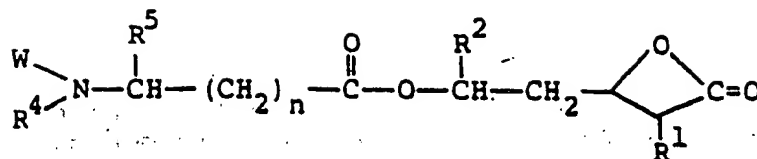
40 a) eine Säure der Formel



oder ein funktionelles Derivat davon mit einem Alkohol der Formel



b) die Aminoschutzgruppe W in einem Oxetanon der Formel



worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  und  $n$  die obige Bedeutung haben, abgespalten,

c) ungesättigte Reste  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  gewünschtenfalls katalytisch hydriert,

d) erhaltene Oxetanone der Formel I, worin zumindest eines von  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  Wasserstoff ist und eine allenfalls in  $\text{R}^5$  enthaltene Aminogruppe Y oder Z tertiär ist, gewünschtenfalls  $\text{C}_1$ -3-alkanoyliert, und

e) erhaltene Oxetanone der Formel I gewünschtenfalls in Form ihrer Salze mit schwachen Säuren isoliert.

Die Oxetanone der Formel I enthalten zumindest 3 asymmetrische C-Atome und die Oxetanone der Formel III können ein oder mehrere asymmetrische C-Atome enthalten. Sie können somit als optisch aktive Enantiomere, als Diastereomere oder als Gemische, z.B. als racemische Gemische, vorliegen.

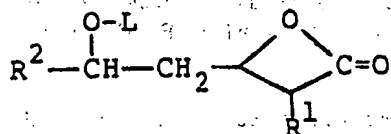
Die Veresterung a) kann man in einem Lösungsmittel, z.B. einem Aether, wie Tetrahydrofuran (THF), in Gegenwart von Triphenylphosphin und Azodicarbonsäurediäthylester, vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur durchführen. Als funktionelles Derivat einer Säure der Formel II kann man das entsprechende Anhydrid verwenden.

Als Beispiel einer Aminoschutzgruppe W in einem Ausgangsoxetanon I' kann man Benzyloxycarbonyl und p-Nitrobenzyloxycarbonyl nennen. Die Abspaltungsreaktion b) kann man durch Hydrierung in einem Lösungsmittel, z.B. einem Aether, wie THF, in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie Palladium auf Kohle (Pd/C), vorzugsweise bei Raumtemperatur durchführen.

Die fakultative Hydrierung c) kann man unter ähnlichen Bedingungen wie die oben beschriebene Abspaltungsreaktion b) durchführen.

Die fakultative  $\text{C}_1$ -3-Alkanoylierung d) kann in Gegenwart eines Säureanhydrids, z.B. eines gemischten Säureanhydrids, wie Ameisensäureessigsäureanhydrid, in einem Lösungsmittel, z.B. einem Aether, wie THF, vorzugsweise bei Raumtemperatur bewerkstelligt werden.

Die Alkohole III kann man dadurch herstellen, dass man die Aetherschutzgruppe L in einem Aether der Formel

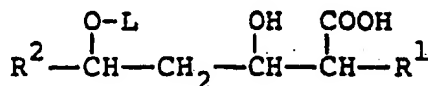


worin  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die obige Bedeutung haben, abgespalten.

Beispiele von Aetherschutzgruppen L sind Tetrahydro-2H-pyran-2-yl, 1-Aethoxyäthyl, Benzyl und t-Butyldimethylsilyl.

Die Abspaltung der Aetherschutzgruppe L kann man in einem Lösungsmittel, z.B. einem Alkohol, wie Aethanol, in Gegenwart von Pyridinium-4-toluolsulfonat unter Erhitzen, z.B. auf 50-65°C durchführen.

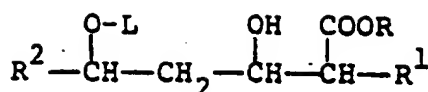
Die Äther IV kann man durch Cyclisierung der Säuren der Formel



herstellen. Diese Reaktion kann man in einem Lösungsmittel, wie Pyridin, unter Abkühlen, z.B. auf 0°C, in Gegenwart von Benzolsulfochlorid durchführen.

Die Säuren V kann man entweder

a) durch Verseifung entsprechender Ester der Formel

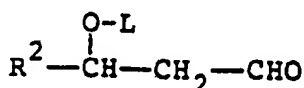


VI

worin R C<sub>1-4</sub>-Alkyl ist und L, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die obige Bedeutung haben, oder  
b) durch Kondensation einer Säure der Formel



mit einem Aldehyd der Formel



VIII

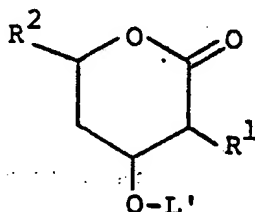
herstellen.

Beispiele von Alkylresten R sind Methyl, Äthyl und t-Butyl. Die Verseifung a) eines Esters VI kann man mit einer alkoholischen Alkali- bzw. Erdalkalimetallhydroxydlösung, wie einer methanolischen Kaliumhydroxydlösung, durch Erhitzen bei einer Temperatur bis zur Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches durchführen.

Die Kondensation b) der Säure VII mit dem Aldehyd VIII kann man in einem Lösungsmittel, wie THF, in Gegenwart von Diisopropylamin und Butyllithium, unter Abkühlen, z.B. auf -50° C durchführen.

Die Säuren V, die in (5R)- oder (5S)-Form vorliegen, können in folgender Weise in die (2S,3S,5R)- bzw. (2R,3R,5S)-Stereoisomeren übergeführt werden:

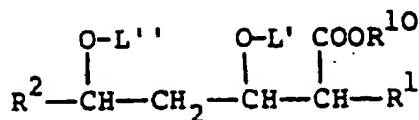
Man cyclisiert eine (5R)- oder (5S)-Säure der Formel V, z.B. unter Erhitzen auf 50-60° C in Äthanol mittels Toluol-4-sulfonsäuremonohydrat, zum entsprechenden (6R)- bzw. (6S)-Pyranolon der Formel



V-A

worin L' für Wasserstoff steht und R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die obige Bedeutung haben.

Dieses (6R)- oder (6S)-Pyranolon wird dann, z.B. in Aceton mittels Jones-Reagens bei einer Temperatur unterhalb von 25° C, zum entsprechenden Pyran-2,4-dion oxydiert und letzteres, z.B. in Essigester in Gegenwart von Platinoxid, stereospezifisch zum (3S,4S,6R)- bzw. (3R,4R,6S)-Pyranolon der Formel V-A, worin L' Wasserstoff ist, hydriert. Dieses Pyranolon wird in eine Verbindung der Formel V-A, worin L' für eine Aetherschutzgruppe, wie t-Butyldimethylsilyl, steht, z.B. in Dimethylformamid mittels t-Butyldimethyl-chlorsilan, übergeführt. Der erhaltene cyclische (3S,4S,6R)- oder (3R,4R,6S)-Äther wird, z.B. durch Umsetzung mit einer wässrigen Kaliumhydroxydlösung in Dioxan, aufgespalten und die entstandene Verbindung in situ in einen (2S,3S,5R)- bzw. (2R,3R,5S)-Äther der Formel



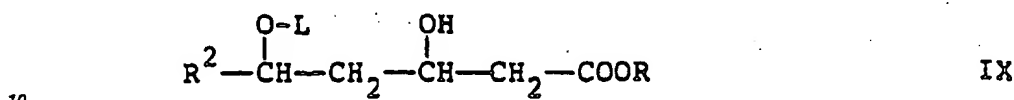
V-B

übergeführt, worin L''' für Wasserstoff steht, L' die gleiche Aetherschutzgruppe wie im Äther V-A, R<sup>10</sup> Benzyl oder p-Nitrobenzyl ist und R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die obige Bedeutung haben. Der erhaltene Äther V-B wird dann in einen Diäther der gleichen Formel übergeführt, worin L'' für eine Aetherschutzgruppe, wie

Tetrahydro-2H-pyran-2-yl steht. Nach Abspaltung zunächst der Aetherschutzgruppe L', z.B. mit Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat in THF, und dann der Gruppe R<sup>10</sup>, z.B. durch Hydrierung in THF in Gegenwart von Pd/C, erhält man die erwünschte (2S,3S,5R)- bzw. (2R,3R,5S)-Säure der Formel V.

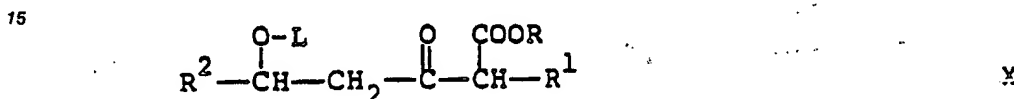
Die Ester VI kann man entweder

- 6 a) durch Alkylierung der entsprechenden Ester der Formel



oder

- b) durch Reduktion der  $\beta$ -Ketoester der Formel

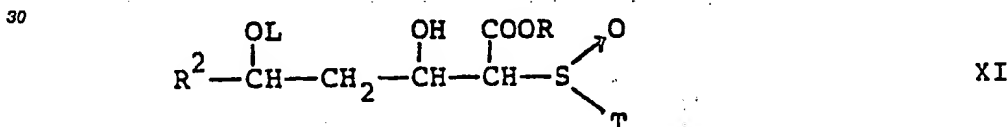


- 20 herstellen.

Die Alkylierung a) kann man durch Reaktion des Esters IX in einem Lösungsmittel, wie THF, mit einer Lösung von n-Butyllithium in einem Lösungsmittel, wie n-Hexan, in Gegenwart von Diisopropylamin, bei etwa -50°C, und anschließende Reaktion mit einer Lösung eines Alkylhalogenids (R<sup>1</sup>-Hal), z.B. eines Bromids, in Hexamethylphosphorsäuretriamid bei einer Temperatur von etwa 0 bis 10°C durchführen.

- 25 Die Reduktion b) der  $\beta$ -Ketoester X kann man in einem inerten Gas, wie Argon, in einem Lösungsmittel, wie THF, mit einem komplexen Metallhydrid, wie Natriumborhydrid (NaBH<sub>4</sub>), bei einer Temperatur unterhalb von 0°C durchführen.

Die Ester IX kann man durch reduktive Entfernung der Sulfoxydgruppe in einem Sulfoxyd der Formel



- 35

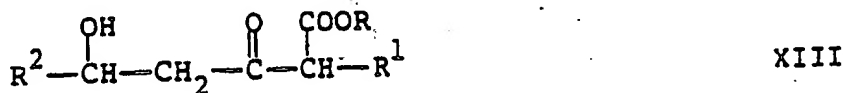
worin T p-Tolyl ist, und L, R und R<sup>2</sup> die obige Bedeutung haben, herstellen. Diese Reaktion kann man z.B. in einem Lösungsmittel, wie THF, mittels Aluminiumamalgam durchführen.

- 40 Die  $\beta$ -Ketoester X kann man durch Umsetzung eines Aldehyds der Formel R<sup>2</sup>-CHO mit einem  $\beta$ -Ketoester der Formel



und Verätherung des erhaltenen Alkohole der Formel

- 50



herstellen.

Die Herstellung des Alkohole XIII bzw. dessen Verätherung kann man wie z.B. in den nachfolgenden

Beispielen H) bzw. J)e) beschrieben durchführen.

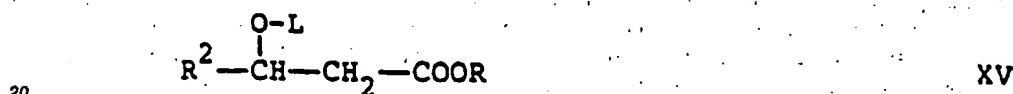
In den Zwischenprodukten der Formeln I', III-VI, V-B, X und XIII enthaltene ungesättigte Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> können gewünschtenfalls hydriert werden, z.B. unter den Bedingungen der weiter oben erwähnten hydrogenolytischen Abspaltung einer Gruppe W oder R<sup>10</sup>.

Die Sulfoxyde XI kann man durch Kondensation eines Aldehyds der obigen Formel VIII mit einem Ester der Formel



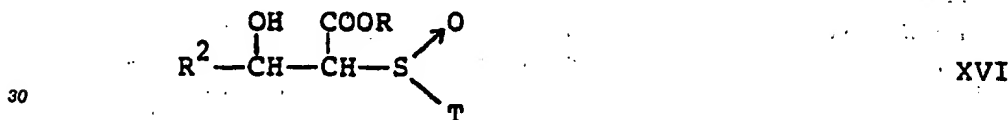
z.B. wie beschrieben in Beispiel G), herstellen.

Die Aldehyde VIII kann man durch Reduktion der Ester der Formel

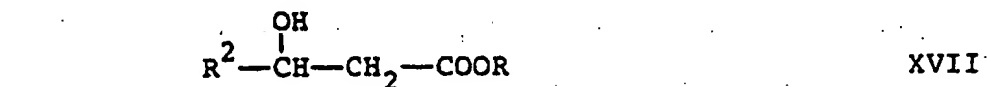


herstellen, z.B. mit einem Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-aluminiumhydrid, wie Diisobutylaluminiumhydrid, in einem Lösungsmittel, wie Toluol, bei einer Temperatur von etwa -60 bis -80 °C.

Die Ester der Formel XV kann man ausgehend von den Aldehyden der Formel R<sup>2</sup>-CHO über die Sulfoxyde der Formel

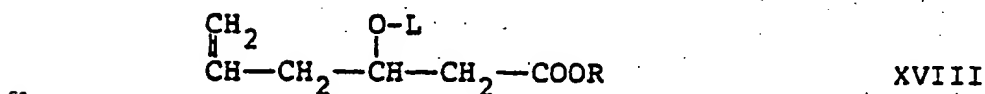


und die Ester der Formel

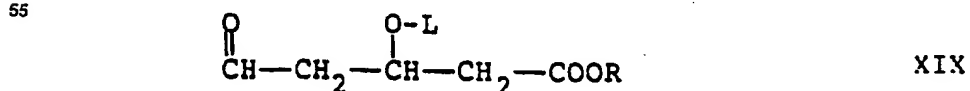


herstellen, z.B. wie beschrieben in den nachfolgenden Absätzen F)a), d) und f); G)b), d) und f) und J)b), d) und f).

Ferner kann man einen Ester der Formel XV, worin R<sup>2</sup> 3-Alkenyl ist, durch Ozonolyse eines Esters der Formel



und Wittig-Reaktion mit dem erhaltenen Aldehyd der Formel



z.B. wie beschrieben in den Beispielen K) und L) herstellen.

Zur Überführung der Aldehyde der Formel VIII bzw. der Formel R<sup>2</sup>-CHO in die entsprechenden Ester der Formeln IX bzw. XVII kann man an Stelle eines Sulfinylesters XIV das (R)- $\alpha$ -(Hydroxydiphenylmethyl)-benzylacetat verwenden. In diesem Fall erhält man intermediär an Stelle der Sulfoxyde der Formeln XI bzw. XVI die den Alkylester der Formeln IX bzw. XVII entsprechenden (R)-2-Hydroxy-1,2,2-triphenyläthylester.

Die Oxetanone der Formel I' können in der gleichen Weise wie die Oxetanone der Formel I, z.B. wie beschrieben im nachfolgenden Beispiel 1.10), durch Veresterung einer Säure der Formel II, worin W an Stelle von R<sup>3</sup> steht, mit einem Alkohol der Formel III. In dieser Veresterung kann man anstatt der besagten Säure das durch Umsetzung mit N-Aethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydrochlorid oder vorzugsweise mit Dicyclohexylcarbodiimid erhaltene Säureanhydrid einsetzen, was wie im Beispiel 9 B.1) beschrieben bewerkstelligt werden kann.

Die Herstellung von Zwischenprodukten der Formeln IV bis XIX ist in den folgenden Absätzen A) bis M) näher beschrieben.

#### 15 A) Herstellung der Äther der Formel IV

A)a) 0,57 g eines Diastereomerenengemisches, welches unter anderem aus (2S,3S,5R,13Z,16Z)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure besteht, werden in 10 ml Pyridin gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von 0,28 ml Benzolsulfochlorid wird längere Zeit bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 120 ml 10-proz. wässrige Kochsalzlösung gegossen und dreimal mit 30 ml Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach Chromatographie über Kieselgel erhält man ein Diastereomerenengemisch von 3-Hexyl-4-[(10Z,13Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanonen als farbloses Öl, IR: 1815 cm<sup>-1</sup>.

Auf analoge Art werden erhalten:

A)b) 3-Aethyl-4-[(10Z,13Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon, IR: 1820 cm<sup>-1</sup>

aus (13Z,16Z)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure

A)c) (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(R,Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-10-nonadecenyl]-2-oxetanon

aus (2S,3S,5R,Z)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure

A)d) (3-Benzyl-4-[(10Z,13Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon, IR: 1818 cm<sup>-1</sup>

aus (13Z,16Z)-2-Benzyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure

A)e) (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)-p-phenoxy- $\beta$ -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]phenäthyl]-2-oxetanon

aus (2S,3S,5S)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-valeriansäure

A)f) (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(S)-p-phenoxy- $\beta$ -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]phenäthyl]-2-oxetanon, IR: 1815 cm<sup>-1</sup>

aus (2S,3S,5S)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-valeriansäure

A)g) 3-Hexyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon

aus 2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure

A)h) 3-Hexyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon

aus 2-Hexyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure

A)i) 3-Aethyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon

aus 2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure

A)j) 3-Methyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon

aus 2-Methyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure

A)k) 3-Allyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon

aus 2-Allyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure

A)l) 3-Hexyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propyl]-2-oxetanon

aus 2-Hexyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexansäure

A)m) 3-Hexadecyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propyl]-2-oxetanon

aus 2-Hexadecyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexansäure

A)n) 3-Hexyl-4-[(2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-5-hexenyl)-2-oxetanon

aus 2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]nonensäure

A)o) 3-Decyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-5-hexenyl]-2-oxetanon

aus 2-Decyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]nonensäure

- A)p) 3-Hexyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-5-tridecyl]-2-oxetanon  
aus 2-Hexyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure  
A)q) 3-Hexyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-5-hexenyl]-2-oxetanon  
aus 2-Hexyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]nonensäure

5

#### B) Herstellung der Säuren der Formel V

- B)a) 1.0 g des rohen Diastereomeregemisches (13Z,16Z)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester wird in 17 ml einer 2N methanolischen Kaliumhydroxidlösung bis zum Verschwinden des Ausgangsmaterials zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt und auf 60 ml Eiswasser gegossen. Durch tropfenweise Zugabe von 1M wässriger Salzsäure wird ein pH von 1 eingestellt und darauf erschöpfend mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen werden getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Öl wird an Kieselgel chromatographiert, wobei ein Diastereomeregemisch von  
(13Z,16Z)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure als Öl erhalten wird, IR: 3350, 1709, 1132, 1078, 1023  $\text{cm}^{-1}$ .  
Auf analoge Art werden erhalten:  
B)b) (13Z,16Z)-2-Äthyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure  
aus (13Z,16Z)-2-Äthyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester  
B)c) (2S,3S,5R,Z)-2-Äthyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure  
aus (2S,3S,5R,Z)-2-Äthyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure-t-butylester  
B)d) (13Z,16Z)-2-Benzyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure, MS: 458 (M-Dihydropyran); IR: 3008, 1709, 1160, 1134, 1115  $\text{cm}^{-1}$   
aus (13Z,16Z)-2-Benzyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester  
B)e) (2S,3S,5S)-2-Äthyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure  
aus (2S,3S,5S)-2-Äthyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure-t-butylester  
B)f) (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure  
aus (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure-t-butylester  
B)g) 2-Hexyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure  
aus 2-Hexyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure-t-butylester  
B)h) 2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure  
aus 2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäuremethylester.

#### C) Herstellung der Säuren V (Variante)

- C)a) 2 ml Diisopropylamin in 30 ml trockenem THF werden auf  $-20^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und darauf 9,68 ml Butyllithium (1,6M/Hexan) zugetropft, sodass die Temperatur  $-20^{\circ}\text{C}$  nicht übersteigt. Anschließend wird 15 Minuten gerührt und dann auf  $-50^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Danach werden 0,720 ml 4-Pentensäure in 10 ml THF zugetropft und 10 Minuten weiter bei  $-50^{\circ}\text{C}$  gerührt. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur und kühlt anschließend wieder auf  $-50^{\circ}\text{C}$ . Nun werden 2 g rac-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tetradecanol in 10 ml THF zugetropft und man rührt noch 30 Minuten bei  $-50^{\circ}\text{C}$ , dann 72 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Hydrolyse mit 2N Salzsäure wird das Reaktionsgemisch eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das erhaltene Material wird durch eine Säule von Kieselgel filtriert. Man erhält rohe 2-Allyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure.  
Auf analoge Weise erhält man:  
C)b) 2-Äthyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure  
aus rac-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tetradecanol und Butansäure  
C)c) 2-Methyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure  
aus (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tetradecanol und Propionsäure  
C)d) 2-Hexyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexansäure  
aus (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butanol und Octansäure  
C)e) 2-Hexadecyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexansäure



aus 3-[Tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]butanal und Octadecansäure  
 C)f) 2-Hexyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]-8-nonensäure  
 aus (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]-6-heptenal und Octansäure  
 C)g) 2-Decyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]-8-nonensäure  
 aus (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]-6-heptenal und Dodecansäure  
 C)h) 2-Hexyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]-8-pentadecensäure  
 aus (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]-6-tetradecenal und Octansäure  
 C)i) 2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]-8-nonensäure  
 aus 3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]-6-heptenal und Octansäure.

#### D) Herstellung der Ester der Formel VI

D)a) 3,1 ml Diisopropylamin werden unter Argon auf  $-5^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und 14 ml ca. 1,6M n-Butyllithiumlösung in n-Hexan werden zutropft. Danach wird 10 Minuten gerührt. Nach Kühlung auf  $-50^{\circ}\text{C}$  wird das Kühlbad entfernt und eine Lösung von 5,08 g eines Diastereomerengemisches von (13Z,16Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]-13,16-docosadiensäure-butylester, in 5 ml THF zutropft. Die Temperatur steigt dabei auf  $-20^{\circ}\text{C}$ . Man lässt auf  $0^{\circ}\text{C}$  aufwärmen und rührt 10 Minuten. Dann wird eine Lösung von 2,1 ml 1-Bromhexan in 2,5 ml Hexamethylphosphorsäuretriämid zugegeben, wobei die Temperatur auf  $9^{\circ}\text{C}$  ansteigt. Danach lässt man auf Raumtemperatur aufwärmen und rührt 2 1/2 Stunden. Die Lösung wird auf 200 ml Eiswasser gegossen und mit Kochsalz gesättigt. Man extrahiert mit Äther. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet, filtriert und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält ein Diastereomerengemisch von (13Z,16Z)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester, MS: 519 ( $\text{M}^+$ -( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>CO.); IR: 3503, 1728, 1709, 1153.

Auf analoge Art werden erhalten:

D)b) (13Z,16Z)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester, MS: 396 ( $\text{M}^+$ -Dihydropyran-Isobutyl); IR: 3510, 1728, 1153, 1137  $\text{cm}^{-1}$

aus (13Z,16Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester und Äthyljodid

D)c) (13Z,16Z)-2-Benzyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester, MS: 525 ( $\text{M}^+$ -( $\text{H}_3\text{C}$ )<sub>3</sub>CO.); IR: 3498, 1725, 1604, 1585, 1496, 1150  $\text{cm}^{-1}$

aus (13Z,16Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester und Benzylbromid

D)d) (2S,3S,5R,Z)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]docosensäure-t-butylester, MS: 465 ( $\text{M}^+$ -( $\text{H}_3\text{C}$ )<sub>3</sub>CO.); IR: 3499, 1729, 1155, 1137, 1116  $\text{cm}^{-1}$

aus (3S,5R,Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]-13-docosensäure-t-butylester und Äthyljodid

D)e) (2S,3S,5R)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]valeriansäure-t-butylester

aus (3S,5R)-3-Hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]valeriansäure-t-butylester und Äthyljodid

D)f) (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]valeriansäure-t-butylester,

aus (3S,5R)-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]valeriansäure-t-butylester und 1-Bromhexan

D)g) 2-Hexyl-3-hydroxy(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]hexadecansäure-t-butylester, D.C. Kieselgel, Hexan-Diäthyläther 1:1, R<sub>f</sub> = 0,65

aus 3-Hydroxy(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]hexadecansäure-t-butylester und 1-Bromhexan

#### E) Herstellung der Ester der Formel VI (Variante)

Unter Argonbegasung werden 7,76 g 2-Hexyl-3-oxo-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]-hexadecansäuremethylester (0,017 Mol) in 500 ml THF gelöst mit 20 ml MeOH versetzt und auf  $-5^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Unter Rühren werden 5,3 g Natriumborhydrid (0,14 Mol) portionenweise zugegeben, sodass die Temperatur  $0^{\circ}\text{C}$  nicht übersteigt. Nach 3 Stunden Rühren wird das überschüssige Natriumborhydrid abfiltriert, das Reaktionsgemisch wird mit 2N Salzsäure in der Kälte hydrolysiert (bis pH 6) und das Lösungsmittel wird abgedampft. Der Rückstand wird mit Äther extrahiert und die ätherische Phase getrocknet und abgedampft. Man erhält 7,71 g 2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]-

hexadecansäure-methylester.

F) Herstellung der Ester der Formeln XVII und IX

- 5 F)a) 147,6 g eines Diastereomerenmischungs von (11Z,14Z)-3-Hydroxy-2-[(R)-o-tolylsulfanyl]-11,14-eicosadiensäure-t-butylester werden in 5500 ml THF gelöst und dann innerhalb von 6 Stunden mit 190 g amalgamierter Aluminiumfolie versetzt. Dabei wird die Temperatur zwischen 15 und 20 °C gehalten. Nach beendeter Zugabe wird solange gerührt, bis die Reaktion beendet ist. Das unlösliche Material wird abgesaugt und zuerst mit 1 l, dann mit 2 l THF gewaschen. Der Filterkuchen wird in 2 l Diäthyläther aufgenommen, verrührt und erneut abgesaugt. Dieses Prozedere wird einmal wiederholt. Die vereinigten organischen Phasen werden eingedampft und der ölige Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt, wobei ein Enantiomerenmisch erhalten wird, welches zu 80% aus (R,11Z,14Z)-3-Hydroxy-11,14-eicosadiensäure-t-butylester besteht, MS: 324 (M<sup>+</sup>-Isobutylen); IR: 3452, 1715, 1154 cm<sup>-1</sup>.
- 10 Auf analoge Weise werden erhalten:
- F)b) (13Z,16Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester, IR: 3481, 1730, 1153, 1075, 1014 cm<sup>-1</sup>  
aus (13Z,16Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-[(S)-p-tolylsulfanyl]-13,14-docosadiensäure-t-butylester.
- 20 F)c) (3S,5R,Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure-t-butylester, MS: 437 (M<sup>+</sup>-(H<sub>3</sub>C)<sub>3</sub>CO); IR: 3484, 1730, 1655, 1153, 1075, 1024 cm<sup>-1</sup>  
aus (3S,5R,Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-[(S)-p-tolylsulfanyl]-13-docosensäure-t-butylester.
- F)d) (R,Z)-3-Hydroxy-11-eicosensäure-t-butylester, IR: 3445, 1716, 1154 cm<sup>-1</sup>  
aus (R,Z)-3-Hydroxy-2-[(R)-p-tolylsulfanyl]-11-eicosensäure-t-butylester.
- 25 F)e) (3S,5S)-3-Hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure-t-butylester, MS: 357 (M<sup>+</sup>-tetrahydropyranyl); IR: 3446, 1727, 1590, 1505, 1489, 1152, 1133, 1118, 1074, 1022 cm<sup>-1</sup>  
aus (3S,5S)-3-Hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-[(S)-o-tolylsulfanyl]valeriansäure-t-butylester.
- 30 F)f) [(S)-α-Hydroxy-p-phenoxybenzyl]essigsäure-t-butylester, Smp. 64-65 °C (aus n-Hexan), MS: 314 (M<sup>+</sup>); IR: 3440, 1713, 1590, 1506, 1491, 1158  
aus (βS)-β-Hydroxy-p-phenoxy-α-[(R)-p-tolylsulfanyl]-hydrozimtsäure-t-butylester.
- F)g) 3-Hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure-t-butylester  
aus 3-Hydroxy-(R)-5-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-[(S)-p-tolylsulfanyl]hexadecansäure-t-butylester.

G) Herstellung der Sulfoxyde der Formeln XI und XVI

- G)a) 16,5 g [(S)-p-Tolylsulfanyl]essigsäure-t-butylester werden in ein Gemisch von 600 ml Äther und 60 ml THF gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Dann werden 43 ml t-Butylmagnesiumbromid zugetropft, sodass die Temperatur unterhalb von -70 °C bleibt. Nach 1 Stunde Rühren bei -78 °C werden 13,4 g (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-tetradecanal in 100 ml THF zugetropft. Nach 2 Stunden bei -78 °C wird das Reaktionsgemisch mit 2N Salzsäure hydrolysiert und das Lösungsmittel wird abgedampft. Die verbleibende Reaktionsmischung wird mit Äther extrahiert und die ätherische Phase wird getrocknet und abgedampft. Nach Chromatographie auf Kieselgel erhält man 14,9 g 3-Hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-[(S)-p-tolylsulfanyl]-hexadecansäure-t-butylester (67% Ausbeute), Smp. 97-98 °C.
- 40 In analoger Weise werden erhalten:
- G)b) (3R,11Z,14Z)-3-Hydroxy-2-[(R)-p-tolylsulfanyl]-11,14-eicosadiensäure-t-butylester, IR: 3400, 1727, 1653, 1596, 1494, 1279, 1258, 1145, 1085, 1045 cm<sup>-1</sup>  
aus 9,12-Octadienal und (R)-p-Tolylsulfanyl-essigsäure-t-butylester.
- 50 G)c) (13Z,16Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-[(S)-p-tolylsulfanyl]-13,16-docosadienylsäure-t-butylester  
aus (11Z,14Z)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11,14-eicosadienal und (S)-p-Tolylsulfanyl-essigsäure-t-butylester.
- G)d) (R,Z)-3-Hydroxy-2-[(R)-p-tolylsulfanyl]-11-eicosensäure-t-butylester, MS: 464 (M<sup>+</sup>-Isobutylen), IR: 3403, 1727, 1596, 1494, 1145, 1043 cm<sup>-1</sup>  
aus 9-Octenal und (R)-p-Tolylsulfanyl-essigsäure-t-butylester.
- 55 G)e) (3S,5R,Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-[(S)-p-tolylsulfanyl]-13-docosensäure-t-butylester

aus (R,Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11-icosenal und (S)-p-Tolylsulfanyl-essigsäure-t-butylester.

G)f) ( $\beta$ S)- $\beta$ -Hydroxy-p-phenoxy- $\alpha$ -[(R)-p-tolylsulfanyl]-hydrozimtsäure-t-butylester, Smp. 126-128 °C (aus n-Hexan)

5 aus p-Ph noxy-benzaldehyd und (R)-p-Tolylsulfanyl-essigsäure-t-butylester.

G)g) (3S,5S)-3-Hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-[(S)-p-tolylsulfanyl]-valeriansäure-t-butylester, Smp. 140-145 °C

aus ( $\beta$ S)-p-Phenoxy- $\beta$ -[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-hydrozimtaldehyd und (S)-p-Tolylsulfanyl-essigsäure-t-butylester.

10

#### H) Herstellung der Alkohole der Formel XIII

5 g einer 55%-igen Natriumhydriddispersion werden mit Hexan gewaschen und mit 600 ml THF versetzt. Unter Kühlen werden 18,9 g 2-Acetyloctansäure-methylester gelöst in 80 ml THF, zugetropft. Nach 2 Stunden Rühren kühlt man auf -10 °C ab und versetzt unter Kühlung mit 65 ml Butyllithium (1,6M Hexan). 15 Nach 1 Stunde bei -10 °C wird eine Lösung von 19,7 g Dodecanal in 80 ml THF zugetropft. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 2 Stunden weiter. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml 2N Salzsäure hydrolysiert und abgedampft. Der Rückstand wird mit Äther extrahiert und die ätherische Phase wird getrocknet und abgedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel erhält man 2-Hexyl-5-hydroxy-3-oxohexadecansäure-methylester, Smp. 38-39 °C.

20

#### I) Herstellung der Aldehyde der Formel VIII

l)a) Unter Argonbegasung und Feuchtigkeitsausschluss werden 9,2 g (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tetradecansäure-t-butylester in 115 ml Toluol gelöst und auf -75 °C abgekühlt. Es werden dann 26,5 ml einer 1,2M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol zugetropft, sodass die Temperatur -70 °C nicht übersteigt. Nach 1 Stunde Rühren bei -75 °C werden 7,4 ml gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung und anschließend 15,5 ml 1N Salzsäure bei -70 °C zugetropft. Dann lässt man auf Raumtemperatur aufwärmen. Nach 1 Stunde Rühren wird die organische Phase getrocknet, filtriert und eingedampft. 30 Das erhaltene Material wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tetradecanal als farbloses Öl.

30

l)b) rac-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tetradecanal

aus rac-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tetradecansäuremethylester

l)c) (11Z,14Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11,14-eicosadienal, MS: 291 ( $M^+$ -2-Tetrahydropyranyloxy), 290 ( $M^+$ -Tetrahydro-2-pyranol), IR: 2729, 1726, 1132, 1118, 1077  $cm^{-1}$

35

aus (11Z,14Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11,14-eicosadiensäure-t-butylester

l)d) (R,Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11-eicosanal, MS: 292 ( $M^+$ -Tetrahydro-2-pyranol); IR: 2722, 1726, 1132, 1118, 1077  $cm^{-1}$

aus (R,Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11-eicosensäure-t-butylester

40

l)e) ( $\beta$ S)-p-Phenoxy- $\beta$ -[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hydrozimtaldehyd

aus [(S)-p-Phenoxy- $\alpha$ -[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]benzyl]essigsäure-t-butylester

l)f) (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-6Z-tetradecenal

aus (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-6H-tetradecensäureäthylester.

#### 45 J) Herstellung der Ester der Formel XV

J)a) 66,5 g (R,11Z,14Z)-3-Hydroxy-11,14-eicosadiensäure-t-butylester, welcher etwa 20% des (S)-Isomeren enthält, und 32 ml frisch destilliertes 3,4-Dihydro-2H-pyran werden in 650 ml Methylenchlorid gelöst und auf 3 °C abgekühlt. Danach werden 640 mg p-Toluolsulfonsäuremonohydrat zugegeben, wobei die Temperatur auf 8 °C ansteigt. Es wird gerührt, bis die Reaktion beendet ist. Darauf wird die Lösung mit einem Gemisch aus 250 ml gesättigter wässriger Kochsalzlösung, 250 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 500 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknung wird filtriert und das Lösungsmittel wird entfernt. Der ölige Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält ein Diastereomerenmisch von (11Z,14Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11,14-icosadiensäure-t-butylester, MS: 324 ( $M^+$ -Dihydropyran-Isobutyl n); IR: 1731, 1158, 1024  $cm^{-1}$ .

55

In analoger Weise werden erhalten:

J)b) (R,Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11-eicosensäure-t-butylester, MS: 326 ( $M^+$ -Dihydropyran-Isobutyl n), IR: 1731, 1158, 1134, 1118  $cm^{-1}$

aus (R,Z)-3-Hydroxy-11-eicosensäure-t-butylester und Dihydropyran

J)c) [(S)-p-Phenoxy- $\alpha$ -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] benzyl]essigsäure-t-butylester, MS: 313 ( $M^+$ -Tetrahydropyranyl); IR: 1730, 1590, 1506, 1489, 1391, 1367, 1201, 1149, 1118  $\text{cm}^{-1}$

J)d) rac-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tetradecensäure-methylester, D.C. Kieselgel, Hexan-Aether 3:1,  $R_f = 0,67$

aus rac-3-Hydroxytetradecensäuremethylester und Dihydropyran

J)e) 2-Hexyl-3-oxo-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] hexadecensäure-methylester, Smp: 37-38 °C

aus 2-Hexyl-5-hydroxy-3-oxo-hexadecensäure-methylester und Dihydropyran.

#### 10 K) Herstellung eines Esters der Formel XV (Variante)

K)a) Eine Lösung von 0,51 g Diisopropylamin in 20 ml THF wird mit 3,13 ml einer 1,6 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan bei 0 °C versetzt. Dann kühlt man auf -78 °C ab und gibt 2,3 g Heptyltriphenylphosphoniumbromid hinzu und lässt 5 Minuten bei dieser Temperatur. Man tropft anschließend eine Lösung von 5-Formyl-(R)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]pentancarbonsäureäthylester in 10 ml THF hinzu. Man lässt bei Zimmertemperatur über Nacht rühren. Das Reaktionsgemisch versetzt man mit Wasser, extrahiert mit Aether, trocknet und dampft im Vakuum ein. Den Rückstand chromatographiert man mit Toluol-Essigsäureäthylester (9:1) über Kieselgel und erhält 0,5 g (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-6Z-tetradecencarbonsäureäthylester.

K)b) Auf ähnliche Weise erhält man:

(R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-6Z-eicosencarbonsäureäthylester.

#### L) Herstellung eines Aldehyds der Formel XIX

Eine Lösung von 2,56 g (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-6-heptensäuremethylester in 40 ml Essigsäureäthylester wird bei -75 °C mit Ozon behandelt. Nach beendeter Reaktion gibt man 0,1 g Pd auf Kohle hinzu und hydriert bei Zimmertemperatur. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme filtriert man den Katalysator ab, wäscht mit Essigsäureäthylester und dampft im Vakuum ein. Man erhält den rohen 5-Formyl-(R)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-pentancarbonsäuremethylester.

#### M) Auftrennung der Säuren der Formel V in ihre Stereoisomere

M)a) 15,4 g eines Diastereomerengemisches von 2-Hexyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H)-pyran-2-yl)-oxy]hexadecensäure werden in 160 ml Aethanol gelöst und 800 mg Toluol-4-sulfonsäure-monohydrat werden zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 55-60 °C erhitzt, bis die Reaktion beendet ist. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in 160 ml Dichlormethan gelöst. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft. Das erhaltene Material wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält das Tetrahydro-3-hexyl-4-hydroxy R-6-undecyl-2H-pyran-2-on, Smp. 95-96 °C.

M)b) 3 g eines Diastereomerengemisches von Tetrahydro-3-hexyl-4-hydroxy-(R)-6-undecyl-2H-pyran-2-on werden in 300 ml Aceton gelöst. Unter Rühren werden 3 ml Jones-Reagens zugegeben, so dass die Temperatur 25 °C nicht übersteigt. Nach 3 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf 700 ml H<sub>2</sub>O gegossen. Das Lacton fällt aus und wird abfiltriert. Nach Umkristallisation in Aether/n-Hexan erhält man 1,7 g Tetrahydro-3-hexyl-4-oxo-(R)-6-undecyl-2H-pyran-2-on, Smp. 112,5-113,5 °C.

M)c) 8 g eines Isomerengemisches von Tetrahydro-3-hexyl-4-oxo-(R)-6-undecyl-2H-pyran-2-on werden in 2 l Essigester gelöst und 3 g PtO<sub>2</sub> werden zugesetzt. Dann hydriert man (50 bar) während 12 Stunden. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft. Nach Umkristallisation erhält man 7 g (3S,4S,6R)-Tetrahydro-3-hexyl-4-hydroxy-6-undecyl-2H-pyran-2-on, Smp. 108-109 °C.

M)d) 1,5 g (3S,4S,6R)-Tetrahydro-3-hexyl-4-hydroxy-6-undecyl-2H-pyran-2-on werden in 8 ml DMF gelöst. Dann werden 0,85 g t-Butyldimethylchlorosilan in 4 ml DMF zugegeben. Man rührt 48 Stunden. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Aether gegossen und mit 1N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingedampft. Das erhaltene Material wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 1,26 g (3S,4S,6R)-Tetrahydro-3-hexyl-4-[(t-butylidimethylsilyl)oxy]-6-undecyl-2H-pyran-2-on, MS: 411 ( $M^+$ -t-Butyl).

M)e) 0,3 g (3S,4S,6R)-Tetrahydro-3-hexyl-4-[(t-butylidimethylsilyl)oxy]-6-undecyl-2H-pyran-2-on werden in einem Gemisch von 12 ml Dioxan und 0,64 ml 1N wässrigem Kaliumhydroxyd gelöst. Man rührt über Nacht. Dann wird das Reaktionsgemisch eingedampft und in 10 ml Hexamethylphosphortriamid gelöst. Es werden 0,35 ml Benzylbromid zugesetzt. Man rührt 2 Tage. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser

gegossen und mit Aether extrahiert. Die Aetherphase wird getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Öl wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 330 mg (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-[(t-butylidimethylsilyl)oxy]-5-hydroxyhexadecansäurebenzylester, MS: 519 (M<sup>+</sup>-t-Butyl).

5 M)f) 350 mg (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-[(t-butylidimethylsilyl)oxy]-5-hydroxyhexadecansäurebenzylester und 0,5 ml frisch destilliertes 3,4-Dihydro-2H-pyran werden in 10 ml Methylenchlorid gelöst und auf -15°C abgekühlt. Man gibt einen Kristall p-Toluolsulfonsäuremonohydrat zu. Es wird gerührt bis die Reaktion beendet ist. Darauf wird die Lösung eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 330 mg (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-[(t-butylidimethylsilyl)oxy]-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-hexadecansäurebenzylester, MS: 603 (M<sup>+</sup>-t-Butyl).

10 M)g) 480 mg (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-[(t-butylidimethylsilyl)oxy]-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-hexadecansäurebenzylester und 350 mg Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat werden in 8 ml THF gelöst und 12 Stunden gerührt. Nach Eindampfen wird der Rückstand in 50 ml Aether gelöst und mit Wasser gewaschen. Die ätherische Phase wird getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 240 mg (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-hexadecansäurebenzylester, MS: 463 [(M+H)<sup>+</sup>-Dihydro-2H-pyran-2-yl].

15 M)h) 430 mg (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-hexadecansäurebenzylester in 10 ml THF werden mit Pd/C 10% versetzt und 3 Stunden hydriert. Den Katalysator filtriert man ab und nach Eindampfen wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert. Man erhält (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure.

20 Neu sind die Alkohole der Formel III, worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die obige Bedeutung haben, wobei falls R<sup>1</sup> n-Hexyl ist, R<sup>2</sup> eine andere Bedeutung als Undecyl oder 2,5-Undecadienyl hat.

Bevorzugte Oxetanone der Formel I und III sind diejenigen, worin R<sup>1</sup> Methyl, Propyl, Hexyl, Decyl, Hexadecyl, Allyl, Benzyl oder insbesondere Aethyl; R<sup>2</sup> Methyl, Undecyl, 3-Butenyl, 3-Undecenyl, 8,11-Heptadecadienyl, Phenoxyphenyl oder insbesondere Heptadecyl; R<sup>3</sup> Acetyl oder insbesondere Formyl; R<sup>4</sup> 25 Methyl oder insbesondere Wasserstoff, und R<sup>5</sup> Wasserstoff, Methyl, 2-Butyl, Benzyl, Methylthioäthyl oder insbesondere i-Butyl ist, oder R<sup>4</sup> zusammen mit R<sup>5</sup> einen Pyrrolidinyrest bildet.

Beispiele von solchen Verbindungen sind:

N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester  
N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-allyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester  
30 N-Formyl-(S)-leucin-(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9,12-octadecadienylester  
N-Formyl-(S)-leucin-(S,Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9-octadecenylester  
N-Formyl-(S)-leucin-(R)-α-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-p-phenoxybenzylester.

Besonders bevorzugt ist

N-Formyl-(S)-leucin-(S)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]octadecylester.

35 Die Oxetanone der Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie hemmen insbesondere die Pankreaslipase und können dementsprechend bei der Bekämpfung oder Verhütung von Obesitas, Hyperlipämie, Atherosklerose und Arteriosklerose verwendet werden.

Die Hemmung der Pankreaslipase durch die Oxetanone der Formel I kann experimentell gezeigt werden, indem man die bei der Spaltung von Triolein durch Schweinepankreaslipase freigesetzte Ölsäure 40 titrimetrisch erfasst. Zu einer Emulsion, welche 1 mM Taurodeoxycholat, 9 mM Taurocholat, 0,1 mM Cholesterin, 1 mM Eilezithin, 15 mg/ml BSA, 2 mM Tris-HCl, 100 mM Natriumchlorid, 1 mM Calciumchlorid und das Substrat Triolein enthält, gibt man die in Äthanol oder Dimethylsulfoxid (10% des Emulsionsvolumens) gelöste Verbindung der Formel I und startet die Reaktion durch Zugabe von 100 µg (175 U) Schweinepankreaslipase. Der pH wird während der Reaktion durch Zugabe von Natronlauge bei 8 gehalten. 45 Aus dem während 10 Minuten ermittelten Verbrauch an Natronlauge wird die IC<sub>50</sub> berechnet. Die IC<sub>50</sub> ist diejenige Konzentration, bei der die Lipaseaktivität halbmaximal gehemmt wird. Die nachfolgende Tabelle enthält die für die Verbindungen der Formel I ermittelten IC<sub>50</sub>-Werte und Angaben über die akute Toxizität (Toxizität nach einmaliger oraler Verabreichung an Mäusen).

50

55

Tabelle

	Testverbindung in:	IC <sub>50</sub> in µg/ml	Toxizität in mg/kg p.o.
6			
10	Beispiel 1, 8)a)	0,007	
	Beispiel 1, 9)	0,015	5000
	Beispiel 1, 16)	0,02	
15	Beispiel 1, 18)a)	0,035	2000
	Beispiel 1, 20)a)	0,01	
	Beispiel 1, 29)	0,13	4000
20	Beispiel 1, 1)	0,11	
	Beispiel 4	0,20	
	Beispiel 5, 2)	1,0	
25	Beispiel 6	15	

Die Oxetanone der Formel I können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate, Verwendung finden. Die pharmazeutischen Präparate können oral, z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragées, Hart- und Weichgelatine kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreicht werden.

30 Zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten können die erfindungsgemässen Produkte mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Trägern verabreicht werden. Als solche Träger kann man für Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatine kapseln beispielsweise Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze und dergleichen verwenden. Für Weichgelatine kapseln eignen sich als Träger beispielsweise pflanzliche Öle, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole und dergleichen; je nach Beschaffenheit des Wirkstoffes sind jedoch bei Weichgelatine kapseln überhaupt keine Träger erforderlich. Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Träger beispielsweise Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glukose und dergleichen.

Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze, zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Wie eingangs erwähnt sind Arzneimittel, enthaltend ein Oxetanon der Formel I, ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung, weiterhin auch ein Verfahren zur Herstellung solcher Arzneimittel, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein Oxetanon der Formel I und gegebenenfalls einen oder mehrere andere therapeutisch wertvolle Stoffe in eine galenische Darreichungsform bringt. Wie erwähnt, können die Verbindungen der Formel I bei der Bekämpfung oder Verhütung von Krankheiten verwendet werden und zwar insbesondere bei der Bekämpfung oder Verhütung von Obesitas, Hyperlipämien, Atherosklerose und Arteriosklerose. Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürfte, insbesondere bei oraler Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 0,1 mg bis 100 mg/kg Körpergewicht angemessen sein.

Die Oxetanone der Formel I können auch industriell gefertigten Lebensmitteln zugegeben werden, wobei insbesondere Fette, Öle, Butter, Margarine, Schokolade und andere Konfektartikel in Frage kommen. Solche industriell gefertigte Lebensmittel, die etwa 0,1 bis 5 Gew.-% eines Oxetanons der Formel I enthalten können, und deren Herstellung sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

65 Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern, ihr Umfang jedoch in keiner Weise beschränken. Sämtliche Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

- 1.1) Zu einer Lösung von 100 mg (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(R)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanon, 74 mg Triphenylphosphin und 45 mg N-Formylglycin in 2 ml THF tropft man unter Rühren 44,3 ml Azodicarbonsäurediäthylester. Nach Rühren über Nacht wird die organische Phase im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit Toluol-Essigsäureäthylester (9:1) g reinigt. Man erhält
- den N-Formylglycin-(S)-1-(2S,3S)-[(3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester,  $[\alpha]_D^{25} = -22^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0,88$ ),
- 1.2) durch Veresterung von trans-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon mit N-Formylglycin
- den N-Formylglycin-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel, Diäthyläther-Hexan 9:1,  $R_f = 0,34$
- 1.3) durch Veresterung von rac-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon(2R,3S,4S:2S,3R,4R) mit N-Acetyl-L-leucin
- den N-Acetyl-L-leucin-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel;  $\text{CHCl}_3$ :Hexan:Dioxan 1:3:0,25,  $R_f = 0,36$
- 1.4) durch Veresterung von (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(R)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanon mit N-Formyl- $\beta$ -alanin
- den N-Formyl- $\beta$ -alanin-(S)-1-(2S,3S)-[(3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel; Toluol-Essigsäureäthylester 2:1,  $R_f = 0,39$
- 1.5) durch Veresterung von trans-3-Hexyl-[(S)-2-hydroxypropyl]-2-oxetanon(3S,4S:3R,4R) mit N-Formyl-L-leucin
- den N-Formyl-L-leucin (S)-1-[(3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]ester, D.C. Kieselgel, Toluol-Essigsäureäthylester 2:1,  $R_f = 0,27$
- 1.6) durch Veresterung von 3-Methyl-4-[(R)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanon(3R,4R:3S,4S) mit N-Formyl-L-leucin
- den N-Formyl-L-leucin(S)-1-[(3-methyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel, Toluol-Essigsäureäthylester 2:1,  $R_f = 0,34$
- 1.7) durch Veresterung von rac-trans-3-Hexadecyl-4-(2-hydroxypropyl)-2-oxetanon mit N-Formyl-L-leucin
- den N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-hexadecyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]äthylester, M.S.: 496 ( $M^+$ ); D.C. Kieselgel, Toluol-Essigsäureäthylester 2:1,  $R_f = 0,44$
- 1.8) durch Veresterung von rac-trans-3-Aethyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon mit N-Formyl-L-leucin
- 1.8)a) den N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel, Toluol-Essigsäureäthylester 2:1,  $R_f = 0,62$
- 1.8)b) den N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel, Toluol-Essigsäureäthylester 2:1,  $R_f = 0,55$
- 1.9) durch Veresterung von rac-trans-3-Allyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon mit N-Formyl-leucin
- den N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-allyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester, I.R.: 1825, 1739, 1688; D.C. Kieselgel, Toluol-Essigsäureäthylester 2:1,  $R_f = 0,58$
- 1.10) durch Veresterung von rac-trans-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon mit N-Benzylcarbamoyl-leucin
- den N-Benzylcarbamoyl-leucin-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel, Hexan-Diäthyläther 1:1,  $R_f = 0,64$
- 1.11) durch Veresterung von (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(R,10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-(S)-leucin
- den N-Formyl-(S)-leucin(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9,12-octadecadienylester, M.S.: 575 ( $M^+$ ); I.R.: 1824, 1739, 1675  $\text{cm}^{-1}$
- 1.12) durch Veresterung von rac-trans-3-Hexyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon(2R,3R,4R:2S,3S,4S) mit N-Formyl-(S)-leucin
- den N-Formyl-(S)-leucin(9Z,12Z)-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadecadienylester (2 Diastereomere), M.S.: 575 ( $M^+$ ); I.R.: 1824, 1740, 1687  $\text{cm}^{-1}$
- 1.13) durch Veresterung von cis-3-Hexyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon (Diastereomerengemisch) mit N-Formyl-(S)-leucin
- 1.13)a) den N-Formyl-(S)-leucin(9Z,12Z)-1-[(cis-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadienylester (Diastereomerengemisch I), M.S.: 575 ( $M^+$ ); I.R.: 1823, 1739, 1674  $\text{cm}^{-1}$  und
- 1.13)b) den N-Formyl-(S)-leucin(9Z,12Z)-1-[(cis-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadienylester (Diastereomerengemisch II), M.S.: 372 ( $M^+$ -N-Formyl-leucin- $\text{CO}_2$ ); I.R.: 1822, 1739, 1684  $\text{cm}^{-1}$
- 1.14) durch Veresterung von (3S,4S)-3-Benzyl-4-[(R,10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-(S)-leucin
- den N-Formyl-(S)-leucin(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-benzyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9,12-octadecadienylester, M.S.: 581 ( $M^+$ ); I.R.: 1825, 1739, 1683  $\text{cm}^{-1}$

- 1.15) durch Veresterung von rac-trans-3-Benzyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon(2R,3R,4S:2S,3S,4S) mit N-Formyl-(S)-leucin
- 1.15a) den N-Formyl-(S)-leucin(9Z,12Z)-1-[(trans-3-benzyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadecadienylester (Diastereomer I), M.S.: 581 (M<sup>+</sup>); I.R.: 1825, 1739, 1676 cm<sup>-1</sup> und
- 5 1.15b) den N-Formyl-(S)-leucin(9Z,12Z)-1-[(trans-3-benzyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadecadienylester (Diastereomer II), M.S.: 581 (M<sup>+</sup>); I.R.: 1824, 1740, 1687 cm<sup>-1</sup>
- 1.16) durch Veresterung von trans-3-Aethyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl] -2-oxetanon (Diastereomerengemisch) mit N-Formyl-(S)-leucin
- den N-Formyl-(S)-leucin-(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadecadienylester, M.S.: 519 (M<sup>+</sup>); I.R.: 1825, 1739, 1684 cm<sup>-1</sup>
- 10 1.17) durch Veresterung von cis-3-Aethyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl] -2-oxetanon mit N-Formyl-(S)-leucin (Enantiomerengemisch B)
- den N-Formyl-(S)-leucin(9Z,12Z)-1-[(cis-3-Aethyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadecadienylester (Diastereomerengemisch), M.S.: 316 (M<sup>+</sup>-N-Formyl-leucin-CO<sub>2</sub>); I.R.: 1825, 1739, 1677 cm<sup>-1</sup>
- 15 1.18) durch Veresterung von (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(R,Z)-2-hydroxy-10-nonadecenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-S-leucin
- 1.18a) den N-Formyl-(S)-leucin(S,Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-9-octadecenylester (Diastereomer I), M.S.: 521 (M<sup>+</sup>); I.R.: 1825, 1739, 1673 cm<sup>-1</sup> und
- 1.18b) den N-Formyl-(S)-leucin(Z)-1-[(trans-3-äthyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-9-octadecenylester
- 20 1.19) durch Veresterung von (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(S)-β-hydroxy-p-phenoxyphenäthyl] -2-oxetanon mit N-Formyl-(S)-leucin
- den N-Formyl-(S)-leucin α-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl] -p-phenoxybenzylester (Diastereomerengemisch), M.S.: 509 (M<sup>+</sup>); I.R.: 1821, 1742, 1686 cm<sup>-1</sup>
- 1.20) durch Veresterung von (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)-β-hydroxy-p-phenoxyphenäthyl] -2-oxetanon mit N-Formyl-(S)-leucin
- 25 1.20a) den N-Formyl-(S)-leucin (R)-α-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl] -p-phenoxybenzylester, M.S.: 453 (M<sup>+</sup>); I.R.: 1824, 1742, 1686 cm<sup>-1</sup> und
- 1.20b) den N-Formyl-(S)-leucin(S)-α-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-p-phenoxybenzylester, M.S.: 453 (M<sup>+</sup>); I.R.: 1823, 1743, 1686 cm<sup>-1</sup>
- 30 1.21) durch Veresterung von rac-trans-3-Hexyl-4-(2-hydroxy-5-hexenyl)-2-oxetanon mit N-Formyl-L-leucin
- den N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl] -4-pentenylester (Gemisch von 2 Diastereomeren)
- 1.22) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-L-leucin
- 35 den N-Formyl-L-leucin(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-4-pentenylester
- 1.23) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(B)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-(S)-valin
- den N-Formyl-(S)-valin-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-4-pentenylester
- 40 1.24) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-L-isoleucin
- den N-Formyl-L-isoleucin(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-4-pentenylester
- 1.25) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-L-phenylalanin
- den N-Formyl-L-phenylalanin(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-4-pentenylester
- 45 1.26) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-L-alanin
- den N-Formyl-L-alanin-(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)-4-pentenylester
- 1.27) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-L-prolin
- 50 den N-Formyl-L-prolin(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-4-pentenylester
- 1.28) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R,Z)-2-hydroxy-5-tridecenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-L-leucin
- den N-Formyl-L-leucin-(S,Z)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-4-dodecenylester
- 1.29) durch Veresterung von (S)-3-Decyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-L-leucin
- 55 den N-Formyl-L-leucin(S)-1-[(2S,3S)-3-decyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-4-pentenylester
- 1.30) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-L-methionin



den N-Formyl-L-methionin(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-4-pentenylester.  
 1.31) durch Veresterung von 3-Aethyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-N-methyl-L-leucin  
 den N-Formyl-N-methyl-L-leucin(9Z,12Z)-1-[(3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadienylester.

#### Beispiel 2

Einer Lösung von 27 mg N-Formyl-(S)-leucin-(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadienylester in 1 ml THF werden 4,4 mg 10% Pd/C zugesetzt. Es wird bis zur Beendigung der  
 10 Reaktion bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Trocknung im Vakuum erhält man N-Formyl-(S)-leucin-(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]octadecylester als weisse Kristalle, Smp. 64-65 °C.

#### Beispiel 3

Analog Beispiel 2 erhält man:

3.1) aus N-Formyl-(S)-leucin-(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadecadienylester

den N-Formyl-(S)-leucin-(S)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]octadecylester als weisse  
 20 Kristalle, Smp. 48-53 °C

3.2) aus N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-allyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester  
 den N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-propyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester.

#### Beispiel 4

Eine Lösung von 10 mg N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-4-pentenylester in 0,5 ml THF wird mit 2,5 mg 5% Pd/C versetzt und hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme filtriert man den Katalysator ab und dampft im Vakuum ein. Den Rückstand chromatographiert man mit Toluol-Essigsäureäthylester (8:2) über Kieselgel und erhält amorphes N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]pentylester als ein Gemisch von 2 Diastereomeren.  
 30

#### Beispiel 5

Analog Beispiel 4 erhält man:

5.1) aus N-Formyl-L-alanin-(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-4-pentenylester.

den N-Formyl-L-alanin-(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]pentylester

5.2) aus N-Formyl-L-phenylalanin (S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-4-pentenylester

den N-Formyl-L-phenylalanin (S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-4-pentenylester

5.3) aus N-Formyl-L-leucin (S)-1-[(2S,3S)-3-decyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-4-pentenylester

den N-Formyl-L-leucin (S)-1-[(2S,3S)-3-decyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]pentylester.  
 40

#### Beispiel 6

Eine Lösung von 67 mg N-Benzylcarbamoyl-leucin-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester in 15 ml THF wird in Gegenwart von 10% Pd/C bei Raumtemperatur unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre (Normaldruck) bis zum vollständigen Umsatz hydriert. Das nach Filtrieren und Eindampfen erhaltene Produkt wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält reinen Leucin-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester, Smp. 27-30 °C.  
 45

#### Beispiel 7

265 mg eines Diastereomerengemisches von 3-Hexyl-4-[(10Z,13Z)-2-[tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon werden in 2,5 ml Aethanol gelöst und 13 mg Pyridinium-4-toluolsulfonat zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 55-60 °C erhitzt, bis die Reaktion beendet ist. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Aether aufgenommen, wobei Kristalle ausfallen, die durch Filtration entfernt werden. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei die unten aufgeführten Produkte in der angegebenen Reihenfolge eluiert werden. Die teilweise noch verunreinigten Produkte kann man durch Wiederholung der Chromatographie reinigen.  
 55

Auf diese Art werden erhalten:

- 8.1) ((3S,4S)-4-Hexyl-4-[(R,10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon (Diastereomer I) als farbloses Öl, MS:  $M^+$  (434); IR: 3420, 1820, 1120  $\text{cm}^{-1}$   
 8.2) rac-trans-3-Hexyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon (Diastereomer II) als farbloses Öl, MS:  $M^+$  (434); IR: 3448, 1820, 1122  $\text{cm}^{-1}$   
 8.3) cis-3-Hexyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon (Diastereomer III) als farbloses Öl, MS:  $M^+$  (434); IR: 3374, 1822, 1117  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Beispiel 8

10

Analog Beispiel 7 wurden erhalten:

- 8.A.1) trans-3-Aethyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon, MS: 360 ( $M^+$ -H<sub>2</sub>O), 334 ( $M^+$ -CO<sub>2</sub>), 316 ( $M^+$ -H<sub>2</sub>O-W<sub>2</sub>), IR: 3446, 1823, 1122  $\text{cm}^{-1}$   
 8.A.2) cis-3-Aethyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon (Enantiomerenmischung A), MS: 378/ $M^+$ ; IR: 3445, 1822, 1116  $\text{cm}^{-1}$  und  
 8.A.3) cis-3-Aethyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon (Enantiomerenmischung B), MS: (chemische Induktion mit NH<sub>3</sub>): 396 ( $M^+$  + NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 374 ( $M^+$  + H<sup>+</sup>); IR: 3415, 1823, 1115  $\text{cm}^{-1}$   
 aus einem cis,trans-Gemisch von 3-Aethyl-4-[(R,10Z,13Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon.  
 8.B. 3-Aethyl-4-[(Z)-2-hydroxy-10-nonadecenyl]-2-oxetanon, MS: 362 ( $M^+$ -H<sub>2</sub>O), 318 ( $M^+$ -H<sub>2</sub>O-10<sub>2</sub>); IR: 3435, 1823, 1119  $\text{cm}^{-1}$   
 aus 3-Aethyl-4-[(Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-10-nonadecenyl]-2-oxetanon  
 8.C.1) (3S,4S)-3-Benzyl-4-[(R,10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon, MS: 440 ( $M^+$ ); IR: 3430, 1822, 1120  $\text{cm}^{-1}$   
 8.C.2) rac-trans-3-Benzyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon, MS: 440 ( $M^+$ ); IR: 3512, 1822, 1123  $\text{cm}^{-1}$  und  
 8.C.3) cis-3-Benzyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon (2 Diastereomere), MS: 378 ( $M^+$ -CO<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O), 287 ( $M^+$ -H<sub>2</sub>O-CO<sub>2</sub>-Benzyl); IR: 3420, 1822, 1134  $\text{cm}^{-1}$   
 aus einem Diastereomerenmischung von 3-Benzyl-4-[(R,10Z,13Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon.  
 8.D. (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(S)- $\beta$ -hydroxy-p-phenoxyphenäthyl]-2-oxetanon, Smp. 51-54°, MS: 368 ( $M^+$ ); IR: 3486, 1793, 1245, 1141  
 aus (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(S)-p-phenoxy- $\beta$ -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]phenäthyl]-2-oxetanon.  
 8.E. (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)- $\beta$ -hydroxy-p-phenoxyphenäthyl]-2-oxetanon, Smp. 67-70° C, MS: 312 ( $M^+$ ); IR: 3416, 1835, 1250, 1108  
 aus (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)-p-phenoxy- $\beta$ -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]phenäthyl]-2-oxetanon.  
 8.F.1. rac-trans-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon(2R,3S,4S:2S,3R,4R), Smp. 44,5-46°,  
 8.F.2. rac-trans-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon(2S,3S,4S:2R,3R,4R), Smp. 45,5-47° C,  
 8.F.3. rac-cis-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon (Enantiomerenpaar A) D.C. Kieselgel, Hexan-Essigsäureäthylester 9:1, R<sub>f</sub> = 0,49 und  
 8.F.4. rac-cis-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon (Enantiomerenpaar B), D.C. Kieselgel, Hexan-Essigsäureäthylester 9:1, R<sub>f</sub> = 0,46  
 aus 3-Hexyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon.  
 8.G.1. (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(R)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanon, Smp. 46-46,5° C und  
 8.G.2. (3R,4R)-3-Hexyl-4-[(R)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanon, Smp. 46-47°;  $[\alpha]_D^{20} = +12^\circ \text{C}$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 1,5)  
 aus 3-Hexyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon.  
 8.H. rac-trans-3-Aethyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon, Smp. 35,5-36° C  
 aus 3-Aethyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon,  
 8.I. trans-3-Methyl-4-[(R)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanon, D.C. Kieselgel, Hexan-Aether 1:3, R<sub>f</sub> = 0,49  
 aus 3-Methyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon.  
 8.J. rac-trans-3-Allyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon, D.C. Kieselgel, Hexan-Aether 1:1, R<sub>f</sub> = 0,39  
 aus 3-Allyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon.  
 8.K. trans-3-Hexyl-4-[(R)-2-hydroxypropyl]-2-oxetanon, D.C. Kieselgel, Hexan-Aether 1:3, R<sub>f</sub> = 0,36  
 aus 3-Hexyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propyl]-2-oxetanon.  
 8.L. rac-trans-3-Hexadecyl-4-(2-hydroxypropyl)-2-oxetanon, Smp. 37-38° C  
 aus 3-Hexadecyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propyl]-2-oxetanon.  
 8.M. rac-trans-3-Hexyl-4-[-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon(2R,3S,4S:2S,3R,4R)

- aus trans-3-Hexyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-5-hexenyl]-2-oxetanon.  
 8.N. trans-3-Decyl-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon  
 aus trans-3-Decyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexenyl]-2-oxetanon.  
 8.O. trans-3-Hexyl-4-[(R)-2-hydroxy-5-tridecenyl]-2-oxetanon  
 aus trans-3-Hexyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecenyl]-2-oxetanon.  
 8.P. (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon  
 aus 3-Hexyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexenyl]-2-oxetanon.  
 8.Q. trans-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon (Diastereomerenmischung)  
 aus 3-Hexyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon.

## Beispiel 9

### 9.A. Herstellung des Produktes

- 565 mg N-[(Benzyloxy)carbonyl]-L-leucin-(S)-1-[[[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]octadecylester werden in 12 ml THF gelöst. Man hydriert in Gegenwart von 40 mg 10% Pd/C bei Raumtemperatur. Nach Beendigung der Reaktion wird der Katalysator abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wird in 9 ml THF aufgenommen und 71 µl Ameisensäureessigsäureanhydrid werden zugegeben. Es wird mit 5 ml Diäthyläther verdünnt und zweimal mit 2% Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat wird filtriert und eingedampft. Durch Chromatographie an Kieselgel und Umkristallisation aus n-Pentan erhält man den N-Formyl-(S)-leucin-(S)-1-[[[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]octadecylester vom Smp. 60-61 °C.

### 9.B. Herstellung des Ausgangsmaterials

- 9.B.a) Wie beschrieben im nachstehenden Absatz 9.B.e) erhält man ein Diastereomerenmischung, das zu 85-90% aus (S,Z)-3-Hydroxy-11-eicosensäure-(R)-2-hydroxy-1,2,2-triphenyläthylester besteht, Smp. 112-114 °C  
 aus Oleylaldehyd und (R)-α-(Hydroxydiphenylmethyl)benzylacetat.  
 9.B.b) Wie beschrieben im nachstehenden Absatz 9.B.f) erhält man (S,Z)-3-Hydroxy-11-eicosensäuremethylester als farbloses Öl.  
 aus (S,Z)-3-Hydroxy-11-eicosensäure-(R)-2-hydroxy-1,2,2-triphenyläthylester.  
 9.B.c) Wie im obigen Absatz 9.B.a) beschrieben für die Herstellung der Ester der Formel XV erhält man (S,Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11-eicosensäuremethylester, welches 10-15% des (R)-Isomeren enthält  
 aus (S,Z)-3-Hydroxy-11-eicosensäuremethylester.  
 9.B.d) Wie im obigen Absatz 9.B.a) beschrieben für die Herstellung der Aldehyde der Formel VIII erhält man (S,Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11-eicosenal, welches 10-15% des entsprechenden (R)-Isomeren enthält  
 aus (S,Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11-eicosensäuremethylester.  
 9.B.e) 7,7 g (R)-α-(Hydroxydiphenylmethyl)benzylacetat werden unter Argon in 75 ml THF suspendiert und auf etwa -75 °C gekühlt. Diese Suspension wird tropfenweise mit der doppelten Menge einer Lithium-diisopropylamidlösung versetzt. Man lässt auf 0 °C aufwärmen und rührt 10 Minuten bei dieser Temperatur. Dann wird die Lösung auf -113 bis -117 °C abgekühlt und während des Abkühlens mit 230 ml Diäthyläther versetzt. Zu der Lösung wird eine Lösung von (S,Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11-eicosenal in 20 ml Diäthyläther zugegeben und noch 30 Minuten gerührt. Es wird tropfenweise mit 20 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Man lässt auf Raumtemperatur aufwärmen. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase wird dreimal mit 80 ml Wasser und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach zweimaligem Waschen mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol erhält man ein Diastereomerenmischung, welches vornehmlich aus (3S,5S,13Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure-(R)-2-hydroxy-1,2,2-triphenyläthylester besteht, Smp. 91-93 °C.  
 9.B.f) 12,75 g (3S,5S,13Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure-(R)-2-hydroxy-1,2,2-triphenyläthylester werden in 130 ml Methanol suspendiert und mit 17,5 ml 1N methanolische Natriummethylatlösung versetzt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird auf 650 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen und mehrmals mit Diäthyläther extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat wird filtriert, eingedampft, der Rückstand wird in 70 ml n-Hexan aufgenommen und 1 Stunde unter

Eisbadkühlung gerührt. Die weissen Kristalle werden abgesaugt und mit n-Hexan gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält ein Diastereomerengemisch, welches hauptsächlich aus (3S,5S,13Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure-methylester besteht, IR: 3473, 1739, 1076, 1024  $\text{cm}^{-1}$ .

- 5 9.B.g) Wie im obigen Absatz D.a) beschrieben für die Herstellung der Ester der Formel VI erhält man ein Diastereomerengemisch, welches hauptsächlich (2S,3S,5S,13Z)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure-methylester enthält, als farbloses Öl

aus (3S,5S,13Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure-methylester und Äthyljodid.

- 10 9.B.h) In Analogie zum obigen Beispiel 2 erhält man ein Diastereomerengemisch, das hauptsächlich (2S,3S,5S)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]docosensäure-methylester enthält, IR: 1738, 1189, 1167, 1132, 1115, 1176, 1023  $\text{cm}^{-1}$

aus einem Diastereomerengemisch, welches hauptsächlich aus (2S,3S,5S,Z)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure-methylester besteht.

- 15 9.B.i) 0,12 g eines Diastereomerengemischs, welches hauptsächlich aus (2S,3S,5S)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]docosensäure-methylester besteht, werden in 2,5 ml 2N methanolischer Kaliumhydroxidlösung bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Die trübe Lösung wird auf 10 ml Wasser gegossen und mit 2N Salzsäure auf pH 2 gestellt. Nach Extraktion mit Diäthyläther wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel ergibt ein Diastereomerengemisch, welches hauptsächlich aus (2S,3S,5S)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]docosensäure besteht, als farbloses Öl, IR: 1709  $\text{cm}^{-1}$ .

- 20 9.B.j) Wie im obigen Absatz A.a) beschrieben für die Herstellung der Äther der Formel IV erhält man (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]nonadecyl]-2-oxetanon als Hauptkomponente eines Diastereomerengemisches als farbloses Öl, IR: 1826  $\text{cm}^{-1}$

- 25 aus einem Diastereomerengemisch, welches hauptsächlich aus (2S,3S,5S)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]docosensäure besteht.

9.B.k) In Analogie zu Beispiel 7 erhält man (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)-2-hydroxynonadecyl]-2-oxetanon, Smp. 82-84 °C (MeOH)

aus (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]nonadecyl]-2-oxetanon.

- 30 9.B.l) 796 mg N-[(Benzyloxy)carbonyl]-L-leucin werden in 10 ml Methylenchlorid gelöst, auf 2-3 °C abgekühlt und 309 mg Dicyclohexylcarbodiimid zugefügt. Nach 15 Minuten werden die weissen Kristalle abgesaugt und mit Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wird bei RT im Vakuum eingedampft und der Rückstand in 7 ml N,N-Dimethylformamid (DMF) gelöst. Diese Lösung fügt man zu 574 mg (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)-2-hydroxynonadecyl]-2-oxetanon und 22 mg 4-Dimethylamino-pyridin in 6 ml DMF. Es wird während 30 Minuten gerührt. Die Lösung wird auf 100 ml Eiswasser gegossen und dreimal mit 20 ml Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel erhält man N-[(Benzyloxy)carbonyl]-L-leucin-(S)-1-[[[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]octadecylester als weisse Kristalle vom Smp. 44-47 °C.

#### 40 Beispiel A

Herstellung von Weichgelatine kapseln folgender Zusammensetzung:

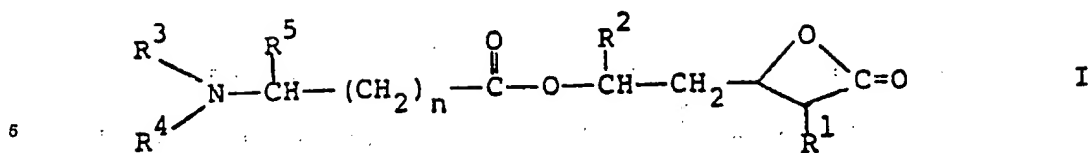
	Menge pro Kapsel
Ein Oxetanon der Formel I oder III	50 mg
NEOBEE M-5	450 $\mu\text{l}$

- 50 Die Lösung des Wirkstoffes in NEOBEE M-5 wird in Weichgelatine kapseln geeigneter Grösse abgefüllt.

#### Patentansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

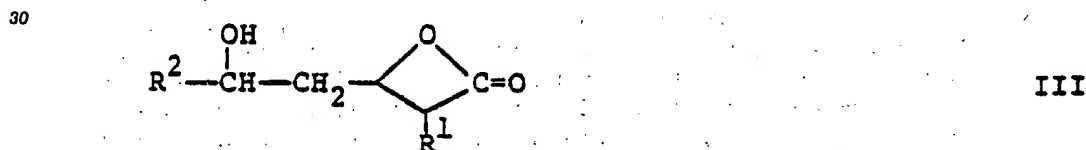
- 55 1. Oxetanone der Formel



worin

- 10 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gegebeneneffalls durch bis zu 8 Doppel- oder Dreifachbindungen und gegebeneneffalls durch ein O- oder S-Atom, das in einer anderen als der α-Stellung zu einem ungesättigten C-Atom vorliegt, unterbrochenes C<sub>1-17</sub>-Alkyl; oder durch 0 bis 3 C<sub>1-6</sub>-Alkyl-(O oder S)<sub>1 oder 0</sub> ringsubstituiertes Phenyl, Benzyl oder -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-X-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  
 15 X Sauerstoff, Schwefel oder (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>,  
 R<sup>3</sup> Wasserstoff, C<sub>1-3</sub>-Alkyl oder C<sub>1-3</sub>-Alkanoyl,  
 R<sup>4</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl, und  
 R<sup>5</sup> Wasserstoff, eine Gruppe Ar oder Ar-C<sub>1-3</sub>-Alkyl oder gegebeneneffalls durch Y unterbrochenes und gegebeneneffalls durch Z substituiertes C<sub>1-7</sub>-Alkyl sind, oder  
 R<sup>4</sup> mit R<sup>5</sup> einen 4- bis 6-gliedrigen gesättigten Ring bildet,  
 Y Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe N(R<sup>6</sup>), C(O)N(R<sup>6</sup>) oder N(R<sup>6</sup>)C(O),  
 20 Z eine Gruppe -(O oder S)-R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>), -C(O)N(R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>) oder -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>8</sup>,  
 n die Zahl 1 oder 0 ist, wobei falls n die Zahl 1 ist, R<sup>5</sup> Wasserstoff ist,  
 Ar durch 0 bis 3 Gruppen R<sup>9</sup> oder OR<sup>9</sup> substituiertes Phenyl, und  
 R<sup>6</sup> bis R<sup>9</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl sind, wobei, falls R<sup>9</sup> Formyl und R<sup>5</sup> Isobutyl oder R<sup>3</sup> Acetyl und R<sup>5</sup> Carbamoylmethyl ist, und gleichzeitig R<sup>2</sup> Undecyl oder 2,5-Undecadienyl und R<sup>1</sup> n-Hexyl ist, R<sup>4</sup>  
 25 eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, und Salze dieser Oxetanone mit schwachen Säuren.

## 2. Oxetanone der Formel



worin

- 40 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gegebeneneffalls durch bis zu 8 Doppel- oder Dreifachbindungen und gegebeneneffalls durch ein O- oder S-Atom, das in einer anderen als der α-Stellung zu einem ungesättigten C-Atom vorliegt, unterbrochenes C<sub>1-17</sub>-Alkyl; oder durch bis zu 3 C<sub>1-6</sub>-Alkyl-(O oder S)<sub>1 oder 0</sub> ringsubstituiertes Phenyl, Benzyl oder -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-X-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, und  
 X Sauerstoff, Schwefel oder (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub> sind,  
 wobei falls R<sup>1</sup> n-Hexyl ist, R<sup>2</sup> eine andere Bedeutung als Undecyl oder 2,5-Undecadienyl hat.

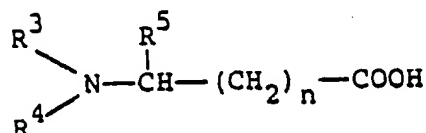
- 45 3. Oxetanone nach Anspruch 1 oder 2, worin R<sup>1</sup> Methyl, Propyl, Hexyl, Decyl, Hexadecyl, Allyl, Benzyl oder insbesondere Aethyl; R<sup>2</sup> Methyl, Undecyl, 3-Butenyl, 3-Undecenyl, 8,11-Heptadecadienyl, Phenoxyphenyl oder insbesondere Heptadecyl; R<sup>3</sup> Acetyl oder insbesondere Formyl; R<sup>4</sup> Methyl oder insbesondere Wasserstoff, und R<sup>5</sup> Wasserstoff, Methyl, 2-Butyl, Benzyl, Methylthioäthyl oder insbesondere Isobutyl ist, oder R<sup>4</sup> zusammen mit R<sup>5</sup> einen Pyrrolidinylrest bildet.

- 50 4. N-Formyl-(S)-leucin-(S)-1-[[[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]octadecylester.

5. Ein Oxetanon aus der Gruppe der folgenden  
 N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester  
 55 N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-allyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester  
 N-Formyl-(S)-leucin-(S,9Z,12Z)-1-[[[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9,12-octadecadienylester  
 N-Formyl-(S)-leucin-(S,Z)-1-[[[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9-octadecenylester

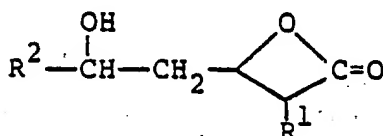
N-Formyl-(S)-leucin-(R)- $\alpha$ -[[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl] -p-phenoxybenzylester.

6. Ein Oxetanon gemäss einem der Ansprüche 1 oder 3-5 zur Anwendung als therapeutischer Wirkstoff.
7. Ein Oxetanon gemäss einem der Ansprüche 1 oder 3-5 zur Anwendung als ein die Pankreaslipase hemmender Wirkstoff.
8. Verfahren zur Herstellung eines Oxetanons der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man
  - a) eine Säure der Formel



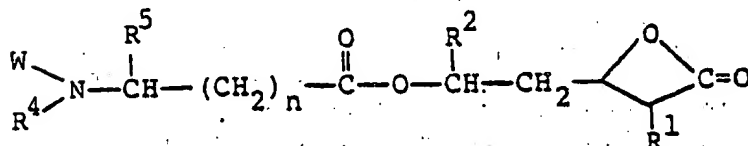
II

oder ein funktionelles Derivat davon mit einem Alkohol der Formel



III

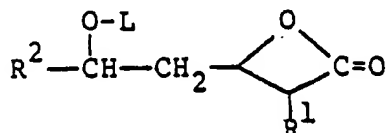
worin R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> und n die obige Bedeutung haben, verestert,  
b) die Aminoschutzgruppe W in einem Oxetanon der Formel



I'

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und n die obige Bedeutung haben, abspaltet,  
c) ungesättigte Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gewünschtenfalls katalytisch hydriert,  
d) erhaltene Oxetanone der Formel I, worin zumindest eines von R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> Wasserstoff ist und eine allenfalls in R<sup>5</sup> enthaltene Aminogruppe Y oder Z tertiär ist, gewünschtenfalls C<sub>1-3</sub>-alkanoyliert, und  
e) erhaltene Oxetanone der Formel I gewünschtenfalls in Form ihrer Salze mit schwachen Säuren isoliert.

9. Verfahren zur Herstellung eines Oxetanons der Formel III, dadurch gekennzeichnet, dass man die Aetherschutzgruppe L in einem Aether der Formel



IV

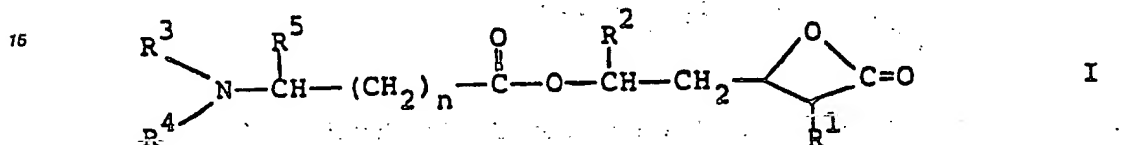
worin L, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die obige Bedeutung haben, abspaltet.

10. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 oder 3-5 und ein therapeutisch inertes Trägermaterial.

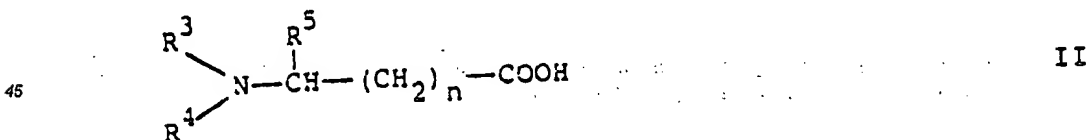
11. Arzneimittel gemäss Anspruch 10, welche die Pankreaslipase hemmen.
12. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 oder 3-5 bei der Herstellung von Medikamenten für die Bekämpfung oder Verhütung von Krankheiten.
13. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 oder 3-5 bei der Herstellung von Medikamenten für die Bekämpfung oder Verhütung von Obesity, Hyperlipämien, Atherosklerose und Arteriosklerose.

# 10. Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat: AT

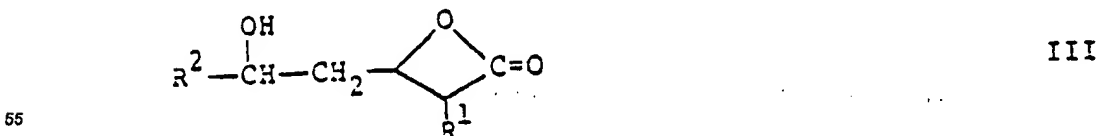
## 1. Verfahren zur Herstellung von Oxetanonen der Formel



- 20
- worin
- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gegebenfalls durch bis zu 8 Doppel- oder Dreifachbindungen und gegebenfalls durch ein O- oder S-Atom, das in einer anderen als der α-Stellung zu einem ungesättigten C-Atom vorliegt, unterbrochenes C<sub>1-17</sub>-Alkyl; oder durch 0 bis 3 C<sub>1-6</sub>-Alkyl-(O oder S)<sub>1 oder 0</sub> ringsubstituiertes Phenyl, Benzyl oder -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-X-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,
- 25
- X Sauerstoff, Schwefel oder (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>,
- R<sup>3</sup> Wasserstoff, C<sub>1-3</sub>-Alkyl oder C<sub>1-3</sub>-Alkanoyl,
- R<sup>4</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl, und
- R<sup>5</sup> Wasserstoff, eine Gruppe Ar oder Ar-C<sub>1-3</sub>-Alkyl oder gegebenfalls durch Y unterbrochenes und gegebenfalls durch Z substituiertes C<sub>1-7</sub>-Alkyl sind, oder
- 30
- R<sup>4</sup> mit R<sup>5</sup> einen 4- bis 6-gliedrigen gesättigten Ring bildet,
- Y Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe N(R<sup>6</sup>), C(O)N(R<sup>6</sup>) oder N(R<sup>6</sup>)C(O),
- Z eine Gruppe -(O oder S)-R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>), -C(O)N(R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>) oder -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>8</sup>,
- n die Zahl 1 oder 0 ist, wobei falls n die Zahl 1 ist, R<sup>5</sup> Wasserstoff ist,
- 35
- Ar durch 0 bis 3 Gruppen R<sup>9</sup> oder OR<sup>9</sup> substituiertes Phenyl, und
- R<sup>6</sup> bis R<sup>9</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl sind, wobei, falls R<sup>3</sup> Formyl und R<sup>5</sup> Isobutyl oder R<sup>3</sup> Acetyl und R<sup>5</sup> Carbamoylmethyl ist, und gleichzeitig R<sup>2</sup> Undecyl oder 2,5-Undecadienyl und R<sup>1</sup> n-Hexyl ist, R<sup>4</sup> eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, und von Salzen dieser Oxetanone mit schwachen Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass man
- 40
- a) eine Säure der Formel

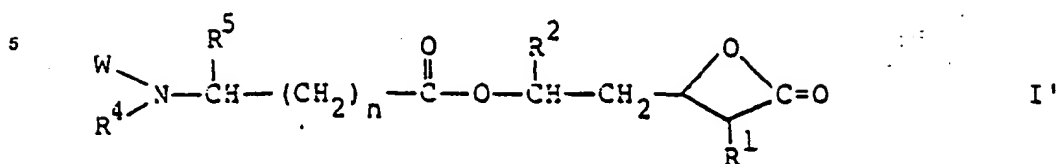


oder ein funktionelles Derivat davon mit einem Alkohol der Formel



worin R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> und n die obige Bedeutung haben, verestert,

b) die Aminoschutzgruppe W in einem Oxetanon der Formel



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und n die obige Bedeutung haben, abspaltet,

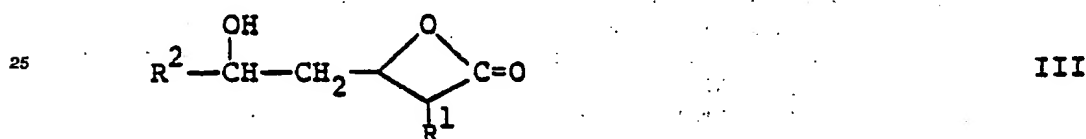
c) ungesättigte Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gewünschtenfalls katalytisch hydriert,

d) erhaltene Oxetanone der Formel I, worin zumindest eines von R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> Wasserstoff ist und eine allenfalls in R<sup>5</sup> enthaltene Aminogruppe Y oder Z tertiär ist, gewünschtenfalls C<sub>1-9</sub>-alkanoyliert, und

e) erhaltene Oxetanone der Formel I gewünschtenfalls in Form ihrer Salze mit schwachen Säuren isoliert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verfahrensvariante a), b), c) oder e) durchführt und bei Durchführung der Variante a) die freie Säure der Formel II einsetzt.

3. Verfahren zur Herstellung von Oxetanonen der Formel

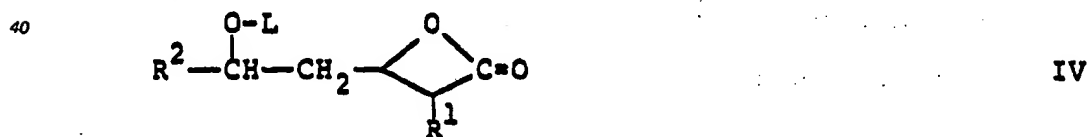


30 worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gegebenenfalls durch bis zu 8 Doppel- oder Dreifachbindungen und gegebenenfalls durch ein O- oder S-Atom, das in einer anderen als die α-Stellung zu einem ungesättigten C-Atom vorliegt, unterbrochenes C<sub>1-17</sub>-Alkyl; oder durch bis zu 3 C<sub>1-6</sub>-Alkyl-(O oder S)<sub>1</sub> oder 0 ringsubstituiertes Phenyl, Benzyl oder -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-X-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, und

X Sauerstoff, Schwefel oder (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub> sind,

wobei falls R<sup>1</sup> n-Hexyl ist, R<sup>2</sup> eine andere Bedeutung als Undecyl oder 2,5-Undecadienyl hat, dadurch gekennzeichnet, dass man die Aetherschutzgruppe L in einem Aether der Formel



45 worin L, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die obige Bedeutung haben, abspaltet.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin R<sup>1</sup> Methyl, Propyl, Hexyl, Decyl, Hexadecyl, Allyl, Benzyl oder insbesondere Äthyl; R<sup>2</sup> Methyl, Undecyl, 3-Butenyl, 3-Undecenyl, 8,11-Heptadecadienyl, Phenoxyphenyl oder insbesondere Heptadecyl; R<sup>3</sup> Acetyl oder insbesondere Formyl; R<sup>4</sup> Methyl oder insbesondere Wasserstoff, und R<sup>5</sup> Wasserstoff, Methyl, 2-Butyl, Benzyl, Methylthioäthyl oder insbesondere i-Butyl ist, oder R<sup>4</sup> zusammen mit R<sup>5</sup> einen Pyrrolidinyrest bildet.

5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man N-Formyl-(S)-leucin-(S)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]octadecylester herstellt.

6. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Oxetanon aus der Gruppe der folgenden

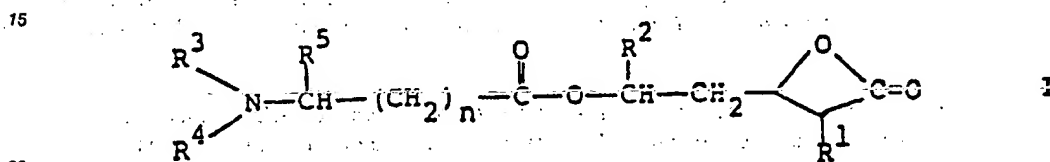


N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester  
 N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-allyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester  
 N-Formyl-(S)-leucin-(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9,12-octadecadienylester  
 5 N-Formyl-(S)-leucin-(S,Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9-octadecenylester  
 N-Formyl-(S)-leucin-(R)- $\alpha$ -[[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-p-phenoxybenzylester herstellt.

# Claims

10 Claims for the following Contracting States: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

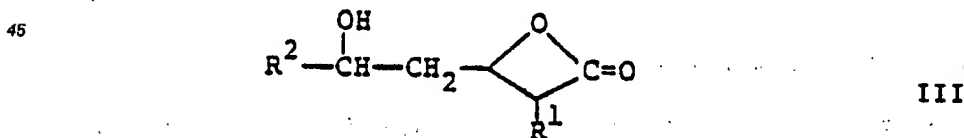
## 1. Oxetanones of the formula



wherein

- 25 R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are C<sub>1-17</sub>-alkyl optionally interrupted by up to 8 double or triple bonds and optionally interrupted by a O or S atom which is present in a position other than the  $\alpha$ -position to an unsaturated C-atom; or phenyl, benzyl or -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-X-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ring-substituted by 0 to 3 C<sub>1-6</sub>-alkyl-(O or S)<sub>1 or 0</sub>,  
 X is oxygen, sulphur or (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>,  
 R<sup>3</sup> is hydrogen, C<sub>1-3</sub>-alkyl or C<sub>1-3</sub>-alkanoyl,  
 R<sup>4</sup> is hydrogen or C<sub>1-3</sub>-alkyl, and  
 30 R<sup>5</sup> is hydrogen, a group Ar or Ar-C<sub>1-3</sub>-alkyl or C<sub>1-7</sub>-alkyl optionally interrupted by Y and optionally substituted by Z, or  
 R<sup>4</sup> forms with R<sup>5</sup> a 4- to 6-membered saturated ring,  
 Y is oxygen, sulphur or a group N(R<sup>6</sup>), C(O)N(R<sup>6</sup>) or N(R<sup>6</sup>)C(O),  
 Z is a group -(O or S)-R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>,R<sup>8</sup>), -C(O)N(R<sup>7</sup>,R<sup>8</sup>) or -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>8</sup>,  
 35 n is the number 1 or 0, with the proviso that R<sup>5</sup> is hydrogen when n is the number 1.  
 Ar is phenyl substituted by up to 3 groups R<sup>9</sup> or OR<sup>9</sup>, and  
 R<sup>6</sup> to R<sup>9</sup> are hydrogen or C<sub>1-3</sub>-alkyl,  
 with the proviso that R<sup>4</sup> has a significance other than hydrogen when R<sup>3</sup> is formyl and R<sup>5</sup> is isobutyl or R<sup>3</sup> is acetyl and R<sup>5</sup> is carbamoylmethyl and simultaneously R<sup>2</sup> is undecyl or 2,5-undecadienyl and R<sup>1</sup> is n-hexyl, and salts of these oxetanones with weak acids.
- 40

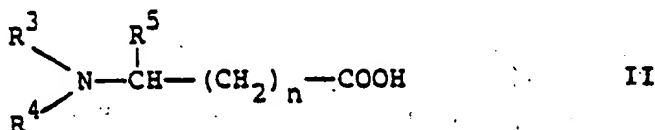
## 2. Oxetanones of the formula



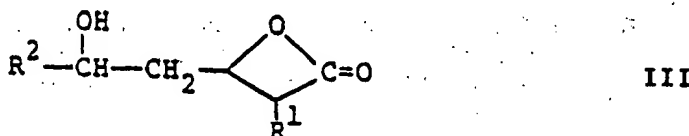
wherein

- 55 R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are C<sub>1-17</sub>-alkyl optionally interrupted by up to 8 double or triple bonds and optionally interrupted by a O or S atom which is present in a position other than the  $\alpha$ -position to an unsaturated C atom; or phenyl, benzyl or -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-X-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ring substituted by up to 3 C<sub>1-6</sub>-alkyl-(O or S)<sub>1 or 0</sub>, and  
 X is oxygen, sulphur or (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>,  
 With the proviso that R<sup>2</sup> has a significance other than undecyl or 2,5-undecadienyl when R<sup>1</sup> is n-hexyl.

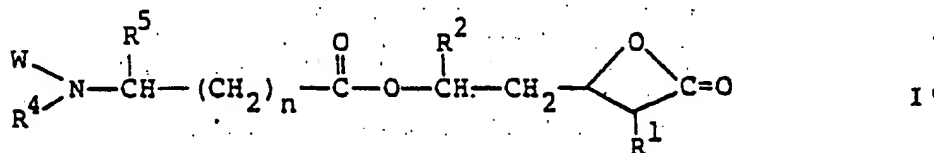
3. Oxetanones according to claim 1 or 2, wherein R<sup>1</sup> is methyl, propyl, hexyl, decyl, hexadecyl, allyl, benzyl or especially ethyl; R<sup>2</sup> is methyl, undecyl, 3-butenyl, 3-undecenyl, 8,11-heptadecadienyl, phenoxyphenyl or especially heptadecyl; R<sup>3</sup> is acetyl or specially formyl; R<sup>4</sup> is methyl or specially hydrogen and R<sup>5</sup> is hydrogen, methyl, 2-butyl, benzyl, methylthioethyl or especially i-butyl, or R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> together form a pyrrolidinyl residue.
4. N-Formyl-(S)-leucine (S)-1-[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]octadecyl ester.
5. An oxetanone from the following group:
- 10 N-Formyl-L-leucine 1-[(trans-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]dodecyl ester  
 N-formyl-L-leucine 1-[(trans-3-allyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]dodecyl ester  
 N-formyl-(S)-leucine (S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9,12-octadecadienyl ester
- 15 N-formyl-(S)-leucine (S,Z)-1-[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9-octadecenyl ester  
 N-formyl-(S)-leucine (R)-α-[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-p-phenoxybenzyl ester.
6. An oxetanone in accordance with any one of claims 1 or 3-5 for use as a therapeutically active substance.
- 20 7. An oxetanone in accordance with any one of claims 1 or 3-5 for use as an active substance which inhibits pancreas lipase.
8. A process for the manufacture of an oxetanone of formula I, characterized by
- 25 a) esterifying an acid of the formula



or a functional derivative thereof with an alcohol of the formula



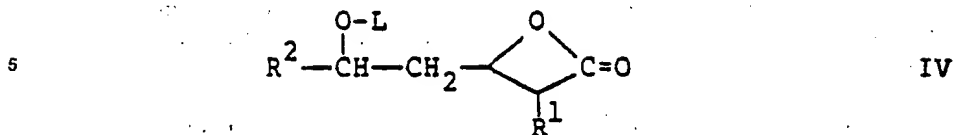
wherein R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> and n have the above significance,  
 b) cleaving off the amino protecting group W in an oxetanone of the formula



- wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> and n have the above significance,
- c) if desired, catalytically hydrogenating unsaturated residues R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>,
- d) if desired, C<sub>1-3</sub>-alkanoylating oxetanones of formula I obtained in which at least one of R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> is hydrogen and an amino group Y or Z which may be present in R<sup>5</sup> is tertiary, and
- 55 ) if desired, isolating oxetanones of formula I obtained in the form of their salts with weak acids.

9. A process for the preparation of an oxetanone of formula III, characterized by cleaving off the ether

protecting group L in an ether of the formula

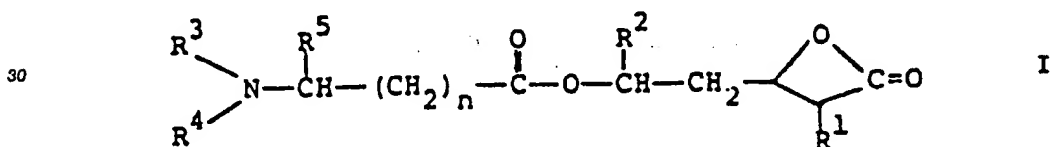


10 wherein L, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> have the above significance.

10. A medicament containing a compound in accordance with any one of claims 1 or 3-5 and a therapeutically inert carrier material.
- 15 11. A medicament in accordance with claim 10, which inhibits pancreas lipase.
12. The use of a compound in accordance with any one of claims 1 or 3-5 in the manufacture of medicaments for the control or prevention of illnesses.
- 20 13. The use of a compound in accordance with any one of claims 1 or 3-5 in the manufacture of medicaments for the control or prevention of obesity, hyperlipaemia, atherosclerosis and arteriosclerosis.

#### Claims for the following Contracting State: AT

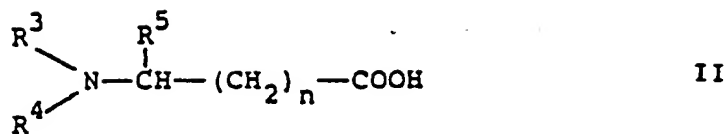
- 25 1. A process for the manufacture of oxetanones of the formula



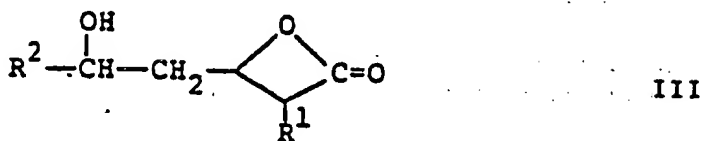
35 wherein

- R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are C<sub>1-17</sub>-alkyl optionally interrupted by up to 8 double or triple bonds and optionally interrupted by a O or S atom which is present in a position other than the α-position to an unsaturated C-atom; or phenyl, benzyl or -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-X-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ring-substituted by 0 to 3 C<sub>1-6</sub>-alkyl-(O or S)<sub>1</sub> or O,
- 40 X is oxygen, sulphur or (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>,
- R<sup>3</sup> is hydrogen, C<sub>1-3</sub>-alkyl or C<sub>1-3</sub>-alkanoyl,
- R<sup>4</sup> is hydrogen or C<sub>1-3</sub>-alkyl, and
- R<sup>5</sup> is hydrogen, a group Ar or Ar-C<sub>1-3</sub>-alkyl or C<sub>1-7</sub>-alkyl optionally interrupted by Y and optionally substituted by Z, or
- 45 R<sup>4</sup> forms with R<sup>5</sup> a 4- to 6-membered saturated ring,
- Y is oxygen, sulphur or a group N(R<sup>6</sup>), C(O)N(R<sup>6</sup>) or N(R<sup>6</sup>)C(O),
- Z is a group -(O or S)-R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>,R<sup>8</sup>), -C(O)N(R<sup>7</sup>,R<sup>8</sup>) or -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>8</sup>,
- n is the number 1 or 0, with the proviso that R<sup>5</sup> is hydrogen when n is the number 1,
- Ar is phenyl substituted by up to 3 groups R<sup>9</sup> or OR<sup>9</sup>, and
- 50 R<sup>6</sup> to R<sup>9</sup> are hydrogen or C<sub>1-3</sub>-alkyl,
- with the proviso that R<sup>4</sup> has a significance other than hydrogen when R<sup>3</sup> is formyl and R<sup>5</sup> is isobutyl or R<sup>3</sup> is acetyl and R<sup>5</sup> is carbamoylmethyl and simultaneously R<sup>2</sup> is undecyl or 2,5-undecadienyl and R<sup>1</sup> is n-hexyl, and salts of these oxetanones with weak acids, characterized by
- a) esterifying an acid of the formula

55

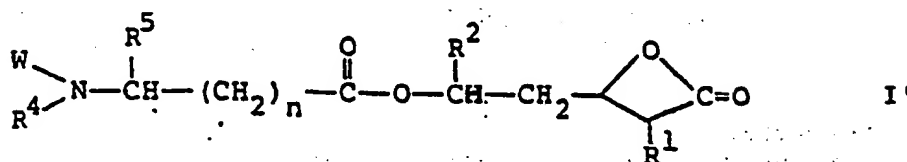


or a functional derivative thereof with an alcohol of the formula



wherein R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> and n have the above significance,

b) cleaving off the amino protecting group W in an oxetanone of the formula



wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> and n have the above significance,

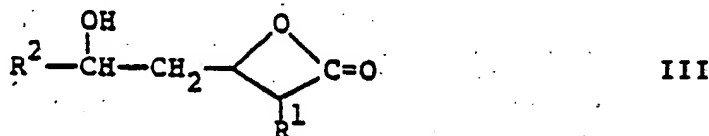
c) if desired, catalytically hydrogenating unsaturated residues R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>,

d) if desired, C<sub>1-3</sub>-alkanoylating oxetanones of formula I obtained in which at least one of R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> is hydrogen and an amino group Y or Z which may be present in R<sup>5</sup> is tertiary, and

e) if desired, isolating oxetanones of formula I obtained in the form of their salts with weak acids.

2. A process according to claim 1, characterized in that process variant a), b), c) or e) is carried out and the free acid is used in carrying out variant a).

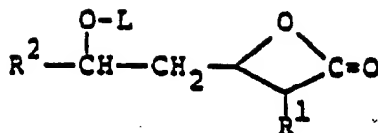
3. A process for the preparation of oxetanones of the formula



wherein

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are C<sub>1-17</sub>-alkyl optionally interrupted by up to 8 double or triple bonds and optionally interrupted by a O or S atom which is present in a position other than the α-position to an unsaturated C atom; or phenyl, benzyl or -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-X-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ring substituted by up to 3 C<sub>1-6</sub>-alkyl-(O or S)<sub>1 or 0</sub>, and  
X is oxygen, sulphur or (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>,

with the proviso that R<sup>2</sup> has a significance other than undecyl or 2,5-undecadienyl when R<sup>1</sup> is n-hexyl, characterized by cleaving off the ether protecting group L in an ether of the formula



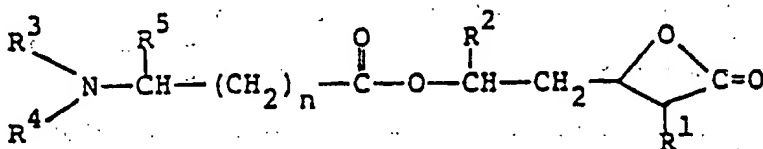
wherein L, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> have the above significance.

4. A process according to claim 1, 2 or 3, wherein R<sup>1</sup> is methyl, propyl, hexyl, decyl, hexadecyl, allyl, benzyl or especially ethyl; R<sup>2</sup> is methyl, undecyl, 3-butenyl, 3-undecenyl, 8,11-heptadecadienyl, phenoxyphenyl or especially heptadecyl; R<sup>3</sup> is acetyl or especially formyl; R<sup>4</sup> is methyl or especially hydrogen and R<sup>5</sup> is hydrogen, methyl, 2-butyl, benzyl, methylthioethyl or especially i-butyl, or R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> together form a pyrrolidiny residue.
5. A process according to claim 1 or 2, characterized in that N-formyl-(S)-leucine (S)-1-[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]octadecyl ester is manufactured.
6. A process according to claim 1 or 2, characterized in that an oxetanone from the following group
- N-formyl-L-leucine 1-[(trans-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecyl ester
- N-formyl-L-leucine 1-[(trans-3-allyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecyl ester
- N-formyl-(S)-leucine (S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9,12-octadecadienyl ester
- N-formyl-(S)-leucine (S,Z)-1-[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9-octadecenyl ester
- N-formyl-(S)-leucine (R)-α-[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-p-phenoxybenzyl ester is manufactured.

#### Revendications

Revendications pour les Etats contractants suivants: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

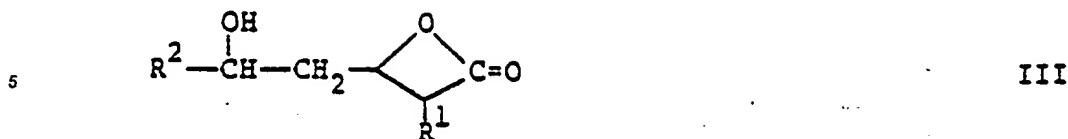
1. Oxétanones de formule



où

- R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont un alkyle en C<sub>1-17</sub> interrompu éventuellement par jusqu'à 8 doubles ou triples liaisons et éventuellement par un atome de O ou de S, qui se trouve en une autre position qu'en α par rapport à un atome de C insaturé; ou un phényle, benzyle ou -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-X-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> substitué sur le noyau par 0 à 3 groupes alkyl(C<sub>1-6</sub>)-(O ou S)<sub>1</sub> ou 0,
- X est l'oxygène, le soufre ou (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>,
- R<sup>3</sup> est l'hydrogène, un alkyle en C<sub>1-3</sub> ou un alcanoyl en C<sub>1-3</sub>,
- R<sup>4</sup> est l'hydrogène ou un alkyle en C<sub>1-3</sub>, et
- R<sup>5</sup> est l'hydrogène, un groupe Ar ou Ar-alkyle(C<sub>1-3</sub>) ou alkyle en C<sub>1-7</sub> éventuellement interrompu par Y et éventuellement substitué par Z, ou
- R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> forment ensemble un cycle saturé à 4 à 6 chaînons,
- Y est l'oxygène, le soufre ou un groupe N(R<sup>6</sup>), C(O)N(R<sup>6</sup>) ou N(R<sup>6</sup>)C(O),
- Z est un groupe (O ou S)-R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>), -C(O)N(R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>) ou -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>8</sup>,
- n est le nombre 1 ou 0, R<sup>5</sup> étant l'hydrogène quand n est le nombre 1,
- Ar est un phényle substitué par 0 à 3 groupes R<sup>9</sup> ou OR<sup>9</sup>, et
- R<sup>6</sup> à R<sup>9</sup> sont l'hydrogène ou un alkyle en C<sub>1-3</sub>, tandis que, dans le cas où R<sup>3</sup> est le formyle et R<sup>5</sup> est l'isobutyle ou R<sup>3</sup> est l'acétyle et R<sup>5</sup> est le carbamoylméthyl, et simultanément R<sup>2</sup> est l'undécyle ou le 2,5-undécadiényle et R<sup>1</sup> est le n-h xyle, R<sup>4</sup> a une autre signification que l'hydrogène, et les sels de ces oxétanones avec des acides faibles.

## 2. Oxétanones de formule



où

- 10  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  sont un alkyle en  $\text{C}_{1-17}$  interrompu éventuellement par jusqu'à 8 doubles ou triples liaisons et éventuellement par un atome de O ou de S, qui se trouve en une autre position qu'en  $\alpha$  par rapport à un atome de C insaturé; ou un phényle, benzyle ou  $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{X}-\text{C}_6\text{H}_5$  substitué sur le noyau par 0 à 3 groupes alkyl( $\text{C}_{1-6}$ )-(O ou S)<sub>1</sub> ou 0.

X est l'oxygène, le soufre ou  $(\text{CH}_2)_{0-3}$ .

- 15 tandis que dans le cas où  $\text{R}^1$  est un n-hexyle  $\text{R}^2$  a une autre signification qu'undécyle ou 2,5-undécadiényle.

3. Oxétanones selon l'une des revendications 1 ou 2, dans lesquelles  $\text{R}^1$  est le méthyle, le propyle, l'hexyle, le décyle, l'hexadécyle, l'allyle, le benzyle ou en particulier l'éthyle;  $\text{R}^2$  est le méthyle, l'undécyle, le 3-butényle, le 3-undécényle, le 8,11-heptadécadiényle, le phénoxyphényle ou en particulier l'heptadécyle;  $\text{R}^3$  est l'acétyle ou en particulier le formyle;  $\text{R}^4$  est le méthyle ou en particulier l'hydrogène, et  $\text{R}^5$  est l'hydrogène, le méthyle, le 2-butyle, le benzyle, le méthylthioéthyle ou en particulier l'iso-butyle, ou bien  $\text{R}^4$  et  $\text{R}^5$  forment conjointement un reste pyrrolidinyne.

- 25 4. Ester (S)-1-[[[(2S,3S)-3-éthyl-4-oxo-2-oxétanyl]méthyl]octadécylique de N-formyl-(S)leucine.

5. Oxétanone choisie parmi les suivantes:

Ester 1-[(trans-3-éthyl-4-oxo-2-oxétanyl)méthyl]dodécylique de N-formyl-L-leucine

Ester 1-[(trans-3-allyl-4-oxo-2-oxétanyl)méthyl]dodécylique de N-formyl-L-leucine

- 30 Ester (S,Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-éthyl-4-oxo-2-oxétanyl]méthyl]-9,12-octadécadiénylique de N-formyl-(S)-leucine

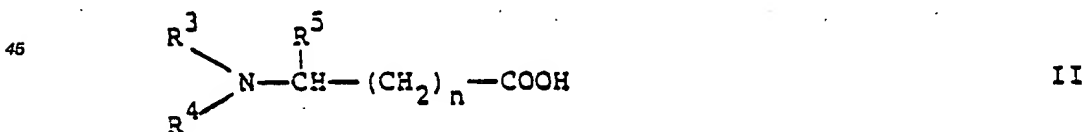
Ester (S,Z)-1-[(2S,3S)-3-éthyl-4-oxo-2-oxétanyl]méthyl]-9-octadécénylique de N-formyl-(S)-leucine

Ester (R)- $\alpha$ -[[[(2S,3S)-3-éthyl-4-oxo-2-oxétanyl]méthyl]-p-phénoxybenzylique de N-formyl-(S)-leucine

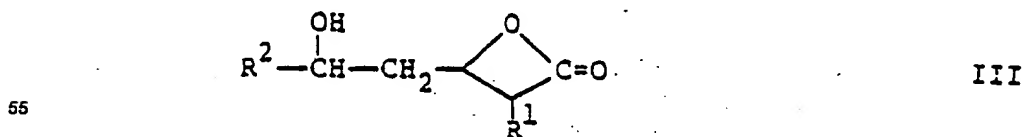
- 35 6. Oxétanone selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3-5 pour l'utilisation comme principe actif thérapeutique.

7. Oxétanone selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3-5 pour l'utilisation comme principe actif inhibant la lipase pancréatique.

- 40 8. Procédé pour la préparation d'une oxétanone de formule I, caractérisé en ce qu'on  
a) estérifie un acide de formule

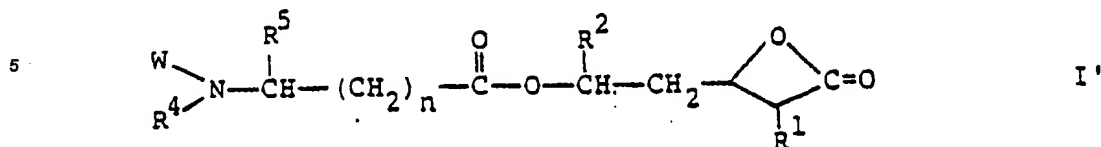


- 50 ou un dérivé fonctionnel de celui-ci avec un alcool de formule



où  $\text{R}^1$ - $\text{R}^5$  et n ont la signification susdite,

b) élimine le groupe protecteur de l' amino W dans une oxétanone de formule



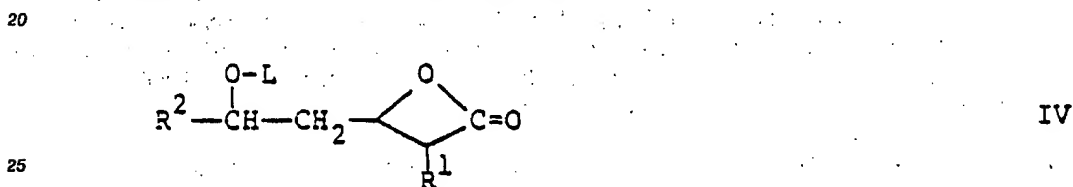
où R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et n ont la signification susdite,

c) hydrogène catalytiquement si on le souhaite les restes R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> insaturés,

d) substitué par un alcanoyle en C<sub>1-3</sub> si on le souhaite les oxétanones obtenues de formule I où au moins un des groupes R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> est l'hydrogène et un groupe amino Y ou Z éventuellement contenu dans R<sup>5</sup> est tertiaire, et

15 e) isole les oxétanones obtenues de formule I si on le souhaite sous la forme de leurs sels avec des acides faibles.

9. Procédé pour la préparation d'une oxétanone de formule III, caractérisé en ce qu'on élimine le groupe protecteur de l'éther L dans un éther de formule



où L, R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> ont la signification susdite.

30 10. Médicament, contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3-5 et une matière support thérapeutiquement inerte.

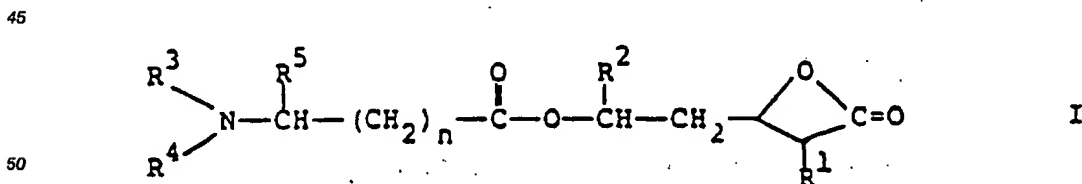
11. Médicament selon la revendication 10, qui inhibe la lipase pancréatique.

35 12. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3-5 pour la préparation de médicaments pour lutter contre ou prévenir des maladies.

13. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3-5 pour la préparation de médicaments pour lutter contre ou prévenir l'obésité, l'hyperlipémie, l'athérosclérose et l'artériosclérose.

#### Revendications pour l'Etat contractant suivant: AT

1. Procédé pour la préparation d'oxétanones de formule

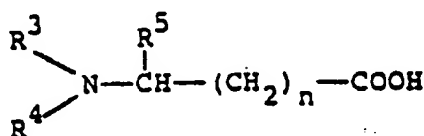


où

55 R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont un alkyle n C<sub>1-17</sub> interrompu éventuellement par jusqu'à 8 doubles ou triples liaisons et éventuellement par un atome de O ou de S, qui se trouve en une autre position qu'en α par rapport à un atome de C insaturé; ou un phényle, benzyle ou -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-X-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> substitué sur le noyau par 0 à 3 groupes alkyl(C<sub>1-6</sub>)-(O ou S)<sub>1</sub> ou 0,

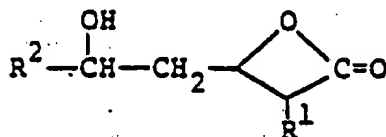
X est l'oxygène, le soufre ou (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>.

- $R^3$  est l'hydrogène, un alkyle en  $C_{1-3}$  ou un alcanoyle en  $C_{1-3}$ ,  
 $R^4$  est l'hydrogène ou un alkyle en  $C_{1-3}$ , et  
 $R^5$  est l'hydrogène, un groupe Ar ou Ar-alkyl ( $C_{1-3}$ ) ou alkyle en  $C_{1-7}$  éventuellement interrompu par Y et éventuellement substitué par Z, ou  
 $R^4$  et  $R^5$  forment ensemble un cycle saturé à 4 à 6 chaînons,  
Y est l'oxygène, le soufre ou un groupe  $N(R^6)$ ,  $C(O)N(R^6)$  ou  $N(R^6)C(O)$ ,  
Z est un groupe (O ou S)- $R^7$ , - $N(R^7, R^8)$ , - $C(O)N(R^7, R^8)$  ou - $N(R^7)C(O)R^8$ ,  
n est le nombre 1 ou 0,  $R^5$  étant l'hydrogène quand n est le nombre 1,  
Ar est un phényle substitué par 0 à 3 groupes  $R^9$  ou  $OR^9$ , et  
 $R^6$  à  $R^9$  sont l'hydrogène ou un alkyle en  $C_{1-3}$ , tandis que, dans le cas où  $R^3$  est le formyle et  $R^5$  est l'isobutyle ou  $R^3$  est l'acétyle et  $R^5$  est le carbamoylméthyl, et simultanément  $R^2$  est l'undécyle ou le 2,5-undécadiényle et  $R^1$  est le n-hexyle,  $R^4$  a une autre signification que l'hydrogène, et des sels de ces oxétanones avec des acides faibles, caractérisés en ce qu'on  
a) estérifie un acide de formule



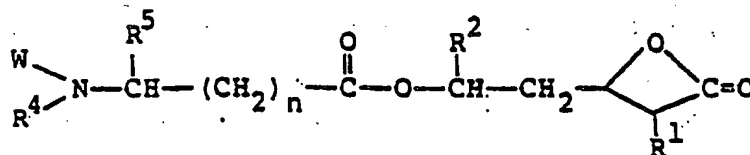
II

ou un dérivé fonctionnel de celui-ci avec un alcool de formule



III

- ou  $R^1$ - $R^5$  et n ont la signification susdite,  
b) élimine le groupe protecteur de l' amino W dans une oxétanone de formule

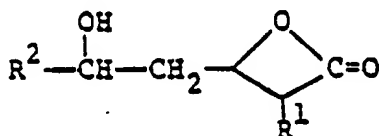


I'

- où  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  et n ont la signification susdite,  
c) hydrogène catalytiquement si on le souhaite les restes  $R^1$  et  $R^2$  insaturés,  
d) substitue par un alcanoyle en  $C_{1-3}$  si on le souhaite les oxétanones obtenues de formule I où au moins un des groupes  $R^3$  et  $R^4$  est l'hydrogène et un groupe amino Y ou Z éventuellement contenu dans  $R^5$  est tertiaire, et  
e) isole les oxétanones obtenues de formule I si on le souhaite sous la forme de leurs sels avec des acides faibles.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on effectue la variante opératoire a), b), c) ou e) et lorsqu'on effectue la variante a) on part de l'acide libre de formule II.

3. Procédé pour la préparation d'oxétanones de formule



III

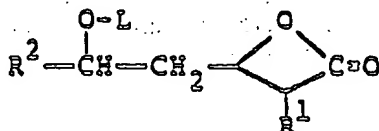


où

R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont un alkyle en C<sub>1-17</sub> interrompu éventuellement par jusqu'à 8 doubles ou triples liaisons et éventuellement par un atome de O ou de S, qui se trouve en une autre position qu'en α par rapport à un atome de C insaturé; ou un phényle, benzyle ou -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-X-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> substitué sur le noyau par 0 à 3 groupes alkyl(C<sub>1-6</sub>)-(O ou S)<sub>1 ou 0</sub>.

X est l'oxygène, le soufre ou (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>.

tandis que dans le cas où R<sup>1</sup> est un n-hexyle R<sup>2</sup> a une autre signification qu'undécyle ou 2,5-undécadiényle, caractérisé en ce qu'on élimine le groupe protecteur de l'éther L dans un éther de formule



IV

où L, R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> ont la signification susdite.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3, dans lequel R<sup>1</sup> est le méthyle, le propyle, l'hexyle, le décyle, l'hexadécyle, l'allyle, le benzyle ou en particulier l'éthyle; R<sup>2</sup> est le méthyle, l'undécyle, le 3-butényle, le 3-undécényle, le 8,11-heptadécadiényle, le phénoxyphényle ou en particulier l'heptadécyle; R<sup>3</sup> est l'acétyle ou en particulier le formyle; R<sup>4</sup> est le méthyle ou en particulier l'hydrogène, et R<sup>5</sup> est l'hydrogène, le méthyle, le 2-butyle, le benzyle, le méthylthioéthyle ou en particulier l'iso-butyle, ou bien R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> forment conjointement un reste pyrrolidinyle.
5. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on prépare l'ester (S)-1-[[[(2S,3S)-3-éthyl-4-oxo-2-oxétanyl]méthyl]octadécylique de N-formyl-(S)-leucine.
6. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on prépare une oxétanone choisie parmi les suivantes:  
 Ester 1-[[[(trans-3-éthyl-4-oxo-2-oxétanyl]méthyl]dodécylique de N-formyl-L-leucine  
 Ester 1-[[[(trans-3-allyl-4-oxo-2-oxétanyl]méthyl]dodécylique de N-formyl-L-leucine  
 Ester (S,9Z,12Z)-1-[[[(2S,3S)-3-éthyl-4-oxo-2-oxétanyl]méthyl]-9,12-octadécadiénylique de N-formyl-(S)-leucine  
 Ester (S,Z)-1-[[[(2S,3S)-3-éthyl-4-oxo-2-oxétanyl]méthyl]-9-octadécénylique de N-formyl-(S)-leucine  
 Ester (R)-α-[[[(2S,3S)-3-éthyl-4-oxo-2-oxétanyl]méthyl]-p-phénoxybenzylique de N-formyl-(S)-leucine.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**